

51

Int. Cl. 3:

C 07 C 103/38

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 C 103/737

C 07 C 93/14

A.61 K 31/03

DEUTSCHES PATENTAMT



Behördeneigentum

DE 30 16 827 A 1

11

Offenlegungsschrift 30 16 827

21

Aktenzeichen:

P 30 16 827.5-42

22

Anmeldetag:

2. 5. 80

43

Offenlegungstag:

20. 11. 80

30

Unionspriorität:

32 33 31

4. 5. 79 Luxemburg 81225

54

Bezeichnung:

Phenyläthylamin-Derivate, deren Herstellung und Verwendung sowie
Derivate enthaltende Zubereitungen

71

Anmelder:

Continental Pharma S.A., Brüssel

74

Vertreter:

Kohler, R., Dipl.-Phys.; Schwindling, H., Dipl.-Phys.; Späth, S., Dipl.-Ing.;
Rüdel, D., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Pat.-Anwälte, 7000 Stuttgart

72

Erfinder:

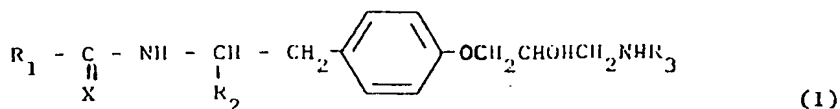
Gillet, Claude, Blanmont; Roba, Joseph, Dion-le-Val;
Cordi, Alexis, Villers-la-Ville; Dorsser, William van; Lambelin, Georges;
Brüssel (Belgien)

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

DE 30 16 827 A 1

Patentansprüche

1. Phenyläthylamin-Derivate der allgemeinen Formel



in der R_1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 oder 16 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet, die durch 1 oder mehrere Phenylgruppen oder eine Phenoxygruppe substituiert ist, die ihrerseits durch 1 oder mehrere Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom oder 1 oder mehrere, lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1, 2 oder 3 C-Atomen substituiert sein können,

R_2 Wasserstoff oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2 oder 3 C-Atomen bedeutet,

R_3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 oder 16 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, eine lineare oder verzweigte Alkenylgruppe mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen, eine lineare oder verzweigte Alkynylgruppe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet, die durch eine lineare oder verzweigte Alkylcarboxamido-

./.

gruppe mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, eine Cyclo-alkylcarboxamidogruppe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, 1 oder mehrere Phenylgruppen oder eine Phenoxygruppe substituiert ist, von denen die Alkylcarboxamidogruppe ihrerseits durch eine Phenyl- oder Phenoxygruppe und die Phenyl- und Phenoxygruppen ihrerseits durch 1 oder mehrere Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom, 1 oder mehrere, lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, eine Methylendioxy- oder eine Carboxamidogruppe substituiert sein können, und

C=X die Gruppe CH_2 , CO oder eine Gruppe CHR_4 bedeutet, in der R_4 für eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen steht,

sowie die mit nichttoxischen, pharmazeutisch brauchbaren Säuren gebildeten Ester und Salze dieser Derivate.

2. Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß, wenn in der allgemeinen Formel (I) R_1 eine Alkylgruppe mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet, die durch eine Phenyl- oder Chlorphenylgruppe substituiert ist,

C=X eine Gruppe CH_2 oder eine Gruppe CHR_4 bedeutet, in der R_4 für eine Alkylgruppe mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen steht.

3. Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I)

R_1 eine Alkylgruppe mit 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 oder 16 C-Atomen bedeutet.

./.

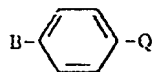
4. Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I)
 R_1 eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 C-Atomen bedeutet.
5. Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I)
 R_1 eine Alkylgruppe mit 5 bis 16 C-Atomen bedeutet.
6. Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I)
 R_1 eine Alkylgruppe mit 5 bis 12 C-Atomen bedeutet.
7. Derivat nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I)
 R_3 eine Alkylgruppe mit 3 bis 10 C-Atomen bedeutet.
8. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I)
 R_3 eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 C-Atomen bedeutet.
9. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I)
 R_3 eine Alkylgruppe mit 3 oder 4 C-Atomen oder eine Alkylgruppe mit 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet, die durch eine Phenyl- oder Phenoxygruppe substituiert ist.
10. Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß in der allgemeinen Formel (I)
 R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 12 C-Atomen bedeutet.

./.

11. Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es von einer der folgenden Verbindungen gebildet wird:

- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-t-butylamino-2-propanol
- 1-(4-[2-(2-Phenyläthylamino)äthyl]phenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-propylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-n-octylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(4-phenylbutyl)amino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octanoylaminoäthyl)phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octanoylaminopropyl)phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-(4-[2-(2-Nonylamino)äthyl]phenoxy)-3-t-butylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(2-isobutyramido-äthyl)-amino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(2-phenylacetamido-äthyl)amino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(2-cyclopentyl-amidoäthyl)amino-2-propanol

12. Verfahren zur Herstellung von Phenyläthylamin-Derivaten der allgemeinen Formel (I) sowie von Estern und Salzen dieser Derivate, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel

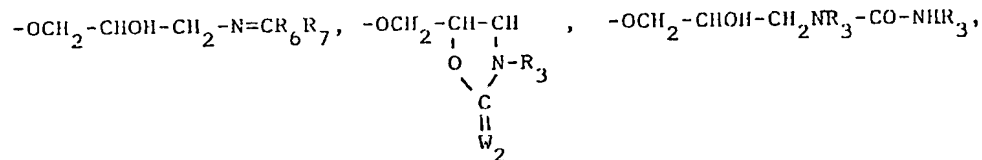
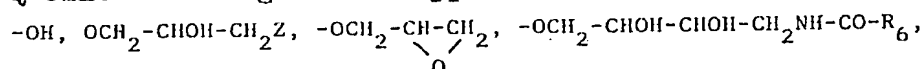


(II)

umgesetzt wird, in der

B die Phenäthylamin-Kette der Derivate der allgemeinen Formel (I) oder eine Zwischenkette bedeutet, aus der die Phenäthylamin-Kette erzeugbar ist, und

Q eine der folgenden Gruppen bedeutet:



wobei in diesen Gruppen

R₃ eine der oben angegebenen Bedeutungen hat,

Z ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod, NH₂ oder OSO₂R₁₀ bedeutet, wobei R₁₀ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, einen aromatischen Kern wie Phenyl oder Tosyl oder eine Gruppe bedeutet, die leicht einer Substitutionsreaktion mit einem Amin zugänglich ist, wie beispielsweise eine Tosyl- oder Mesylgruppe,

R₆ eine solche Bedeutung hat, daß R₆CH₂ die obengenannte Gruppe R₃ repräsentiert,

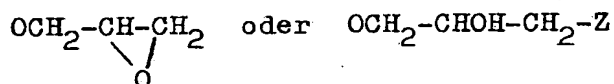
./.

R_7 eine solche Alkylgruppe ist, daß die Gruppe $\begin{array}{c} \text{CH}-R_7 \\ | \\ R_6 \end{array}$

mit der Bedeutung von R_3 kompatibel ist, und

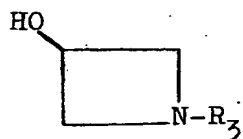
$C=W_2$ eine Carbonyl- oder Methylengruppe bedeutet.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß, wenn in der Verbindung der allgemeinen Formel (II) Q eine der Gruppen



bedeutet, in denen Z eine der oben angegebenen Bedeutungen hat, diese Verbindung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R_3Z' umgesetzt wird, in der R_3 eine der oben angegebenen Bedeutungen hat und Z' eine der für Z angegebenen Bedeutungen hat, jedoch unter der Bedingung, daß für diese Reaktion Z oder Z' die NH_2 -Gruppe bedeutet.

14. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß, wenn in der allgemeinen Formel (II) Q die Hydroxygruppe bedeutet, diese Verbindung mit einer Verbindung der Formel



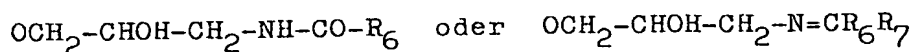
oder $Z''R_5$

umgesetzt wird, in denen Z'' ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod oder eine Gruppe bedeutet, die leicht einer Substitutionsreaktion mit einem Amin zugänglich ist, wie beispielsweise eine Tosyl-oder Mesylgruppe,

./.

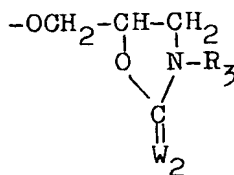
und R_5 die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NHR}_3$ bedeutet, in der R_3 eine der oben angegebenen Bedeutungen hat.

15. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß in der Verbindung der allgemeinen Formel (II) Q eine der Gruppen



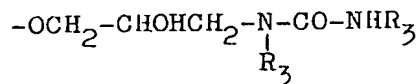
bedeutet, in denen R_6 und R_7 die oben angegebenen Bedeutungen haben, diese Verbindung reduziert wird.

16. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß dann, wenn in der Verbindung der allgemeinen Formel (II) Q die Gruppe



bedeutet, in der R_3 und $\text{C}=\text{W}_2$ die oben angegebenen Bedeutungen haben, diese Verbindung einer Hydrolyse unterworfen wird.

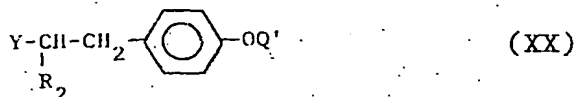
17. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß dann, wenn in der Verbindung der allgemeinen Formel (II) Q die Gruppe



bedeutet, in der R_3 eine der oben angegebenen Bedeutungen hat, diese Verbindung einer Thermolyse unterworfen wird.

./.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



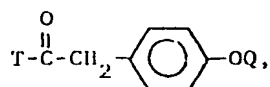
in der R_2 eine der oben angegebenen Bedeutungen hat und Q' die Propanolamin-Kette der allgemeinen Formel (I), eine in die Propanolamin-Kette transformierbare Zwischenkette, Wasserstoff oder eine Schutzgruppe für die Phenolfunktion bedeutet, wie eine Benzyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuran-, Alkylthiomethyl-, Alkoxyethyl-, Acyl- oder Benzoylgruppe sowie eine lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine Trialkylsilylgruppe, mit einer Verbindung der Formel $\text{R}_1-\text{C}-\text{Y}'$ umgesetzt, in der

R_1 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, Y' und Y Wasserstoff, ein Halogenatom wie Chlor oder Brom, eine Gruppe, die leicht einer Substitutionsreaktion zugänglich ist, wie eine Tosyl-, Mesyl- oder Acyloxygruppe, eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, welche der oben angegebenen Gruppe R_4 entspricht, bedeuten und endlich Y oder Y' auch NH_2 bedeuten kann,

und daß diese Reaktion eventuell von einer Reduktion des Amids zu einem Amin oder eines Imins zu einem Amin gefolgt wird, je nach der Bedeutung von X , Y und Y' .

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

./.



(XXI)

in der T eine Hydroxylgruppe, ein Halogen wie Chlor oder Brom, eine Alkylgruppe mit der Bedeutung von R_2 , eine Alkoxy- oder Acyloxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel $R_1-\text{CHR}_4-\text{NH}_2$ umgesetzt, eventuell mit anschließender Reduktion.

20. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eine der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder eines von deren Salzen oder Estern in Verbindung mit einem oder mehreren geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen und gegebenenfalls anderen therapeutischen Wirkstoffen enthält.
21. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Dragées, Granulaten, Tabletten, Kapseln, Lösungen, Sirups, Emulsionen oder Suspensionen vorliegt, welche die in der galenischen Pharmazie klassischen Zusätze und Trägerstoffe enthält.
22. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens eine der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in Lösung enthält, insbesondere in sterilem Wasser oder einem Öl wie Erdnußöl oder Äthyloleat.
23. Verfahren zur Verwendung der Derivate der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man sie oral

./.

030047/0733

in Tagesdosen von 10 mg bis 2 g und intravenös in Tagesdosen von 0,1 mg bis 100 mg verabreicht.

24. Verfahren zur Verwendung von Derivaten nach der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung des Bluthochdruckes und cardiovasculärer Erkrankungen wie Arteriosklerose, Thromboembolien, Angina pectoris, Myokardinfarkt und Herzrhythmusstörungen.

11

3016827

Anmelderin:

Continental Pharma
Avenue Louise 135
Brüssel, Belgien

Stuttgart, 25. April 1980

P 3856 S-ef

Vertreter:

Kohler - Schwindling - Späth
Patentanwälte
Hohentwielstraße 41
7000 Stuttgart 1

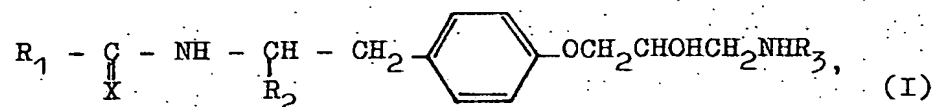
Phenyläthylamin-Derivate, deren Herstellung
und Verwendung sowie diese Derivate enthal-
tende Zubereitungen

Die Erfindung betrifft Phenyläthylamin-Derivate sowie die Ester und Salze dieser Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zubereitungen, die wenigstens eines dieser Derivate enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Anwendung.

./.

030047/0733

Die erfindungsgemäßen Derivate gehorchen der allgemeinen Formel



in der R_1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 oder 16 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet, die durch eine oder mehrere Phenylgruppen oder eine Phenoxygruppe substituiert ist, die ihrerseits durch ein oder mehrere Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom oder eine oder mehrere, lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1, 2 oder 3 C-Atomen substituiert sein können,

R_2 Wasserstoff oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2 oder 3 C-Atomen bedeutet,

R_3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 oder 16 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, eine lineare oder verzweigte Alkenylgruppe mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atomen, eine lineare oder verzweigte Alkynylgruppe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet, die durch eine lineare oder verzweigte Alkylcarboxamidogruppe mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, eine Cycloalkylcarboxamidogruppe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen oder durch eine oder mehrere Phenylgruppen oder eine Phenoxygruppe substituiert ist, von denen die Alkylcarboxamidogruppe ihrerseits durch eine Phenyl- oder Phenoxygruppe substituiert sein kann, und die Phenyl- und Phenoxygruppen ihrerseits durch ein oder mehrere Halogenatome wie Fluor, Chlor oder Brom durch eine oder

mehrere lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder durch eine Methylendioxy- oder eine Carboxamidogruppe substituiert sein können, und

C=X die Gruppe CH_2 , CO oder eine Gruppe CHR_4 , in der R_4 für eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen steht, bedeutet.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung umfassen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

R_1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 16 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, die durch eine oder zwei Phenylgruppen oder eine Phenoxygruppe substituiert ist, die ihrerseits durch ein Halogenatom wie Fluor, Chlor oder Brom oder durch eine lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 3 C-Atomen substituiert sein können,

R_2 Wasserstoff oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen bedeutet,

R_3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 16 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 10 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, die durch eine oder zwei Phenylgruppen oder eine Phenoxygruppe substituiert ist, die ihrerseits durch ein Halogenatom wie Fluor, Chlor oder Brom, durch eine oder mehrere lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppen mit 1 bis 3 C-Atomen, durch eine Methylendioxy- oder eine Carboxamidogruppe substituiert sein können, und

C=X die Gruppe CH_2 oder eine Gruppe CHR_4 , in der R_4 für eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen steht, bedeutet.

Eine bevorzugte Klasse der erfindungsgemäßen Produkte wird von den Derivaten der allgemeinen Formel (I) gebildet, in der

R_1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 7 bis 16 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, die durch mehrere Phenylgruppen, eine Phenoxygruppe oder eine durch eine lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 3 C-Atomen substituierte Phenyl- oder Phenoxygruppe substituiert ist, bedeutet,

R_2 Wasserstoff oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen bedeutet,

R_3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 10 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, die durch eine Phenylgruppe, eine Phenoxygruppe oder eine durch ein Halogenatom wie Fluor oder Chlor, eine lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 3 C-Atomen oder durch eine Methylendioxygruppe substituierte Phenyl- oder Phenoxygruppe bedeutet, und

C=X die Gruppe CO bedeutet.

Eine besondere Klasse der erfindungsgemäßen Produkte wird von den Produkten der allgemeinen Formel (I) gebildet, in der

R_1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 7 bis 16 C-Atomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 6 C-Atomen bedeutet,

R_2 Wasserstoff bedeutet,

R_3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 3 oder 4 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit

./.

2 bis 4 C-Atomen, die durch eine Phenyl- oder Phenoxygruppe substituiert ist, bedeutet, und

C=X die Gruppe CO bedeutet.

Eine weitere bevorzugte Klasse der erfindungsgemäßen Produkte umfaßt die Derivate der allgemeinen Formel (I), in der

R₁ eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 5 bis 16 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, die durch eine Phenylgruppe, eine Phenoxygruppe oder eine durch ein Halogenatom wie Fluor oder Chlor oder eine lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 3 C-Atomen substituierte Phenyl- oder Phenoxygruppe substituiert ist, bedeutet,

R₂ Wasserstoff oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 C-Atomen bedeutet,

R₃ eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, die durch eine Phenylgruppe, eine Phenoxygruppe oder eine durch ein Halogenatom wie Fluor oder Chlor, eine lineare oder verzweigte Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 3 C-Atomen oder eine Methylenedioxygruppe substituierte Phenyl- oder Phenoxygruppe substituiert ist, bedeutet, und

C=X die Gruppe CH₂ oder eine Gruppe CHR₄ bedeutet, in der R₄ eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet.

Besonders vorteilhaft sind die erfindungsgemäßen Produkte der allgemeinen Formel (I), in der

./.

R_1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 5 bis 12 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die durch eine Phenyl- oder Phenoxygruppe substituiert ist, bedeutet,

R_2 Wasserstoff bedeutet,

R_3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 12 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 C-Atomen oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 4 C-Atomen, die durch eine Phenyl- oder Phenoxygruppe substituiert ist, bedeutet, und

C=X die Gruppe CH_2 bedeutet.

Spezielle Beispiele für die erfindungsgemäßen Derivate sind

- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-t-butylamino-2-propanol
- 1-(4-[2-(Phenyläthylamino)äthyl]phenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-propylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-n-octylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(4-phenylbutyl)amino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octanoylaminoäthyl)phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octanoylaminopropyl)phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-(4-[2-(2-Nonylamino)äthyl]phenoxy)-3-t-butylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(2-isobutyramidoäthyl)amino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(2-phenylacetamidoäthyl)amino-2-propanol

030047/0733

./.

BAD ORIGINAL

1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(2-cyclopentylamido-
äthyl)amino-2-propanol.

Wenn sich die Derivate der allgemeinen Formel (I) in Form ihrer Säureadditionssalze präsentieren, kann man sie nach den üblichen Verfahren in ihre freie Base oder in Salze mit anderen Säuren umsetzen.

Die am häufigsten benutzten Salze sind die Säureadditionssalze, insbesondere die Additionssalze von nicht toxischen, pharmazeutisch verwendbaren Säuren, wie sie mit geeigneten anorganischen Säuren gebildet werden, wie beispielsweise mit Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Säuren, wie beispielsweise mit den aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, araliphatischen oder heterocyclischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie beispielsweise mit Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Gluconsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Glucuronsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Brenztraubensäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Anthranilsäure, Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, Phenylelessigsäure, Mandelsäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Panthotensäure, Toluolsulfonsäure, Sulfanilsäure, Cyclohexylaminosulfonsäure, Stearinsäure, Alginsäure, β -hydroxypropionsäure, β -hydroxybuttersäure, Oxalsäure, Malonsäure, Galactarinsäure und Galacturonsäure. Von diesen Salzen lassen sich ebenfalls natürliche oder künstliche Aminosäuren ableiten, wie beispielsweise Lysinsäure, Glycinsäure, Argininsäure, Ornithinsäure, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Alaninsäure, Valinsäure, Threoninsäure, Serinsäure, Leucinsäure, Cysteinsäure usw.

Geeignete Ester der Phenoxypropanolamine nach der Erfindung

./.

sind beispielsweise die Ester der aliphatischen Carbon-säuren, die bis zu 20 C-Atome enthalten, wie beispielsweise der Essig-Palmitin-, Stearin oder Oleinsäure, sowie die Ester der aromatischen Carbonsäuren, die bis zu 10 C-Atome enthalten, wie der Benzoësäure, sowie auch deren Säure-additionssalze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen wenigstens ein asymmetrisches C-Atom und existieren daher in Form optischer Isomere oder Racemate. Alle diese Formen bilden Teil der Erfindung.

Die optischen Isomere können durch Trennung der Racemate nach klassischen Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Bildung diastereoisomerer Salze mittels optisch aktiver Säuren, wie beispielsweise mittels Weinsäure, Diacetylweinsäure, Tartarilsäure, Dibenzoylweinsäure, Ditoluolweinsäure, und Trennung der diastereoisomeren Mischung durch Kristallisation oder Chromatographie mit anschließender Freisetzung der optisch aktiven Basen von den Salzen. Die optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können ebenfalls erhalten werden, indem optisch aktive Ausgangsstoffe eingesetzt werden. Die bevorzugten optischen Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind diejenigen, welche in Höhe des Kohlenstoffatoms, das in der Oxypropanolamin-Kette die Alkoholgruppe trägt, die Konfiguration (S) aufweist.

Allgemein besitzen die erfindungsgemäßen Derivate eine das cardiovasculäre System beeinflussende Wirkung, zum Beispiel eine die Aggregation der Blutplättchen hemmende, blutdrucksenkende, β -blockierende, lokalanästhesierende, krampflösende, peripher gefäßerweiternde, blutfettsenkende antithrombotische und antiarythmische Wirkung. Zusätzlich

oder stattdessen sind auch Wirkungen auf das Zentralnervensystem zu beobachten, insbesondere eine beruhigende Wirkung.

Diese Eigenschaften gestatten es, die Verwendung der erfindungsgemäßen Produkte in der Prophylaxe und der Behandlung des Bluthochdruckes und cardiovasculärer Erkrankungen zu verwenden, wie beispielsweise von Arteriosklerose Angina pectoris, Herzinfarkt und Rythmusstörungen.

Insbesondere wurde festgestellt, daß einige der erfindungsgemäßen Produkte eine einzigartige Wirkung bezüglich der Aggregation der Blutplättchen aufweisen. Diese Produkte verhindern tatsächlich in vitro die Aggregation von Blutplättchen, die sonst mittels Collagen oder Thromboxan ausgelöst wird. Ein wichtiger Unterschied wird jedoch bei der Aggregations-Hemmung beobachtet, wenn ADP als Aggregationsmittel benutzt wird. Während die Produkte wie Aspirin und Suloctidil nur die zweite Phase der Aggregation von Blutplättchen verhindert (release reaction), sind manche der erfindungsgemäßen Produkte in der Lage, die beiden Phasen der Aggregation zu verhindern. Ein gleichartiger Effekt wurde bisher nur für Prostacyclin und Adenosin beobachtet.

Ebenso wie Prostacyclin sind auch manche der erfindungsgemäßen Produkte in der Lage, die durch Einwirken von ADP hervorgerufenen Blutplättchen-Aggregate wieder aufzulösen, was diese Produkte von anderen Aggregations-Hemmern wie Aspirin, Indomethacin, Dipyridamol und Suloctidil unterscheidet, die sich in dieser Hinsicht als völlig unwirksam erwiesen haben.

Weiterhin wurde festgestellt, daß manche der erfindungs-

./.

030047/0733

BAD ORIGINAL

gemäßen Produkte eine bedeutende Wirkung bezüglich einer selektiven Blockierung der adrenergischen β_1 -Rezeptoren haben. Die Verbindungen, welche diese selektive Wirkung haben, sind stärker auf die adrenergischen β -Rezeptoren des Herzens (β_1) als auf die adrenergischen β -Rezeptoren der peripheren Blutgefäße und der Bronchialmuskeln (β_2) bezogen. Diese herzbezogene Selektivität läßt eine Verwendung der erfindungsgemäßen Produkte bei Patienten möglich erscheinen, die Asthma und chronische Lungenleiden haben, sowie bei Patienten, die unter einer Insuffizienz der peripheren Arterien leiden. Weiterhin haben die erfindungsgemäßen Produkte keinerlei β -mimetische Wirkung (partiell agonistische Wirkung) und keinen Membraneffekt, was sich in einem Fehlen von Modifikationen der Kontraktionsfrequenz der Herzhörchen in einen oder anderen Sinne äußert.

Es wurde endlich beobachtet, daß die erfindungsgemäßen Produkte gleichzeitig eine die adrenergischen β_1 -Rezeptoren blockierende als auch eine peripher gefäßerweiternde Wirkung haben.

Es ist heute bekannt, daß peripher gefäßerweiternde Mittel ein zunehmendes Interesse bei der Behandlung des Bluthochdruckes finden. Es scheint jedoch, daß die gegenwärtig bekannten Mittel unerwünschte Nebenwirkungen haben, wie beispielsweise eine Tachycardie, so daß es notwendig ist, die Tachycardie durch die gleichzeitige Verabreichung eines β -Blockers zu dämpfen. Ein Molekül, das gleichzeitig β_1 -blockierende und peripher gefäßerweiternde Wirkungen hat, ist daher therapeutisch von großem Interesse.

Allgemein wurde festgestellt, daß die Art der Gruppe C=X der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in hohem Maße

./.

030047/0733

die biologische Wirkung beeinflusst. So wurde festgestellt, daß eine bedeutende Blockierung der β_1 -Rezeptoren des Herzens allgemein bei denjenigen Verbindungen vorliegt, in denen C=X die Gruppe C=O ist. Dagegen wird eine starke, die Aggregation der Blutplättchen hemmende Wirkung allgemein mit Verbindungen erzielt, in denen die Gruppe C=X entweder CH_2 oder CHR_4 ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) und/oder eines von deren Salzen oder Estern mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthält. Diese Zubereitungen können in Formen vorliegen, die ihre orale, rektale oder parenterale Verabreichung ermöglichen. So können beispielsweise die Zubereitungen für die orale Verabreichung flüssig oder fest sein und in Form von Tabletten, Kapseln, Granulaten, Pulvern, Sirups oder Suspensionen vorliegen. Diese Zubereitungen umfassen die Zusätze und Excipientien, wie sie allgemein in der galenischen Pharmazeutik benutzt werden, neutrale Verdünnungsmittel, Desintegrations-, und Schmiermittel, wie beispielsweise Lactose, Stärke, Talcum, Gelatine, Stearinsäure, Kieselsäure, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Calciumphosphat, Calciumcarbonat usw.

Solche Zubereitungen können in einer Weise ausgeführt sein, daß ihr Zerfall verzögert und daher die Wirkungsdauer des enthaltenen Wirkstoffes verlängert wird.

Wässrige Suspensionen, Emulsionen und ölige Lösungen werden unter Zusatz von Süßstoffen, wie Dextrose oder Glycerol, Geschmacksstoffen, wie zum Beispiel Vanille, hergestellt und können außerdem ein Dickungs-, Netz- und Konservierungsmittel enthalten.

./.

030047/0733

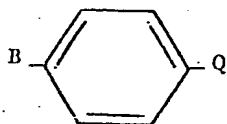
Ölige Emulsionen und Lösungen werden unter Verwendung eines pflanzlichen oder tierischen Öles hergestellt und können Emulgatoren, Aromastoffe, Dispergentien, Süßstoffe und Antioxydantien enthalten. Für die parenterale Verabreichung wird als Trägerstoff steriles Wasser, eine wässrige Lösung von Polyvinylpyrrolidon, Erdnußöl, Äthyloleat usw. verwendet. Die injizierbaren wässrigen oder öligen Lösungen können Verdickungsmittel, Netzmittel, Dispergentien und Geliermittel enthalten.

Die erfindungsgemäßen Produkte können nach den folgenden Verfahren hergestellt werden, die ebenfalls einen Bestandteil der vorliegenden Erfindung bilden. Insoweit diese Verfahren zur Herstellung neuer Zwischenprodukte führen, sind diese neuen Produkte ebenso wie die Verfahren, die zu ihrer Herstellung dienen, Teil der vorliegenden Erfindung.

Die Synthese der Oxypropanolamin-Kette kann in jedem beliebigen Stadium der Erzeugung des Phenäthylamin-Teiles erfolgen, wie auch die Bildung des Phenäthylamin-Teiles in jedem beliebigen Stadium der Synthese der Oxypropanolamin-Kette erfolgen kann.

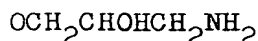
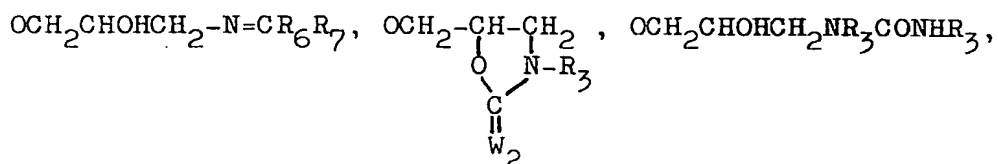
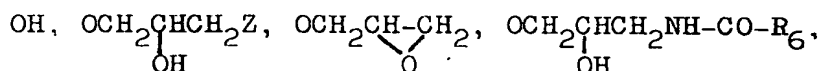
A. Synthese der Oxypropanolamin-Kette

Die Derivate der Phenyläthylamine, deren Salze und deren Ester werden vorteilhaft ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel



(II)

hergestellt, oder auch, je nach der Bedeutung von Q, ausgehend von einem Salz einer Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der Q für eine der folgenden Gruppen steht:

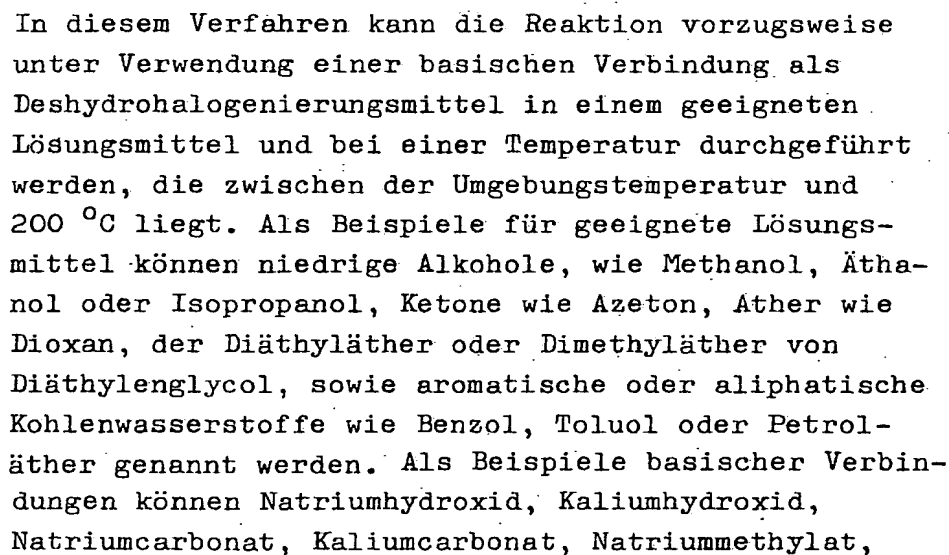
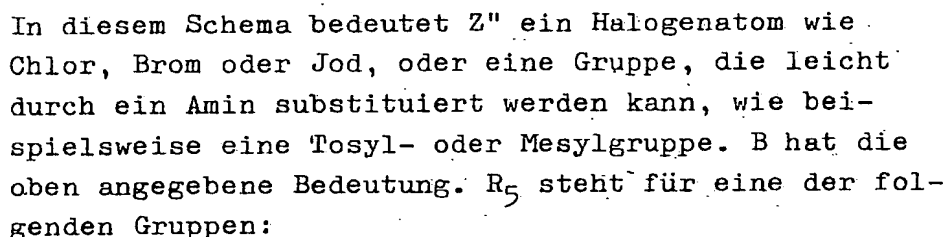


In diesen Gruppen hat R_3 die oben angegebene Bedeutung, ist Z ein Halogenatom wie Chlor, Brom oder Jod, die Aminogruppe NH_2 oder eine Gruppe, die leicht substituierbar ist, wie beispielsweise die Gruppe $\text{OSO}_2\text{R}_{10}$, in der R_{10} eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder ein aromatischer Kern wie eine Phenyl- oder Tolygruppe bedeutet, derart, daß man eine Gruppe wie die Tosyl- oder Mesylgruppe bildet,

R_6 ist von solcher Art, daß R_6CH_2 die Gruppe R_3 ist, R_7 ist eine solche Alkylgruppe, daß wiederum die Gruppe R_6CHR_7 mit einer der oben angegebenen Bedeutungen für R_3 übereinstimmt, C=W_2 stellt eine solche Carbonyl- oder Methylengruppe dar, daß es sich bei dem Heterozyklus um ein Oxazolidon oder ein Oxazolidin handelt, B bedeutet die Phenäthylamin-Kette, wie sie in der allgemeinen Formel (I) erscheint, oder diese Kette in einem beliebigen Stadium ihrer Entstehung, wie es im Abschnitt B beschrieben ist.

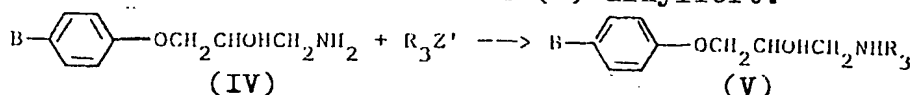
Diese allgemeine Methode umfaßt mehrere Varianten, die nachstehend beschrieben sind.

A. 1. Gemäß dieser ersten Variante wird ein Phenolderivat der allgemeinen Formel nach dem folgenden Schema (III) alkyliert:



Natriumhydrid, Natriumamid, Kalium-t-butylat, Pyridin, N-Dimethylanilin und Triäthylamin.

- A. 2. Nach dieser Variante wird ein Amin der Formel (IV) zu einem Produkt der Formel (V) alkyliert.

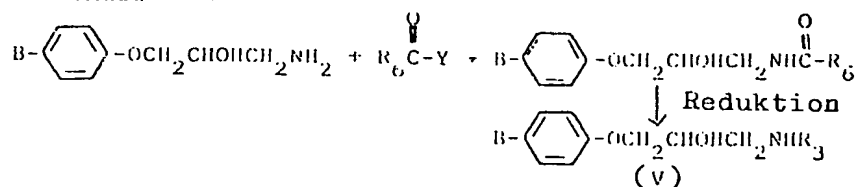


In dieser Gleichung haben R_3 und B die oben angegebene Bedeutung. Z' entspricht Z, kann jedoch keine Aminogruppe NH_2 sein. Die Reaktion läuft vorteilhaft in einem neutralen organischen Lösungsmittel ab, beispielsweise in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Chloroform oder Dichlormethan, in aromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol oder auch Acetonitril und Äther. Die Temperatur liegt zwischen der Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung. Es ist nützlich, wenn die Reaktion in Gegenwart einer organischen Basis stattfindet, wie beispielsweise Pyridin, Triäthylamin oder N-Dimethylanilin oder auch in Gegenwart einer anorganischen Base wie den Hydroxiden, Carbonaten und Bicarbonaten der Alkali- oder Erdalkalimetalle sowie pulverförmigem Kalk.

Eine Variante dieses Verfahrens wird durch die nachstehende Gleichung wiedergegeben:

./.

A. 3. Nach diesem Verfahren erfährt ein primäres Amin eine Alkylierung, gefolgt von einer Reduktion, um die Verbindung nach Formel (V) nach folgendem Schema zu gewinnen:



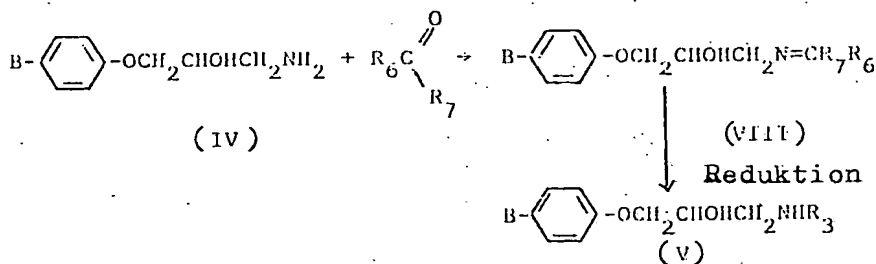
In diesem Schema haben R_3 und B die oben angegebene Bedeutung. R_6 ist eine solche Gruppe, daß R_6CH_2 mit der Gruppe R_3 übereinstimmt. Y bedeutet ein Halogen wie Chlor oder Brom, oder eine gut abtrennbare Gruppe wie eine Tosyl-, Mesyl- oder Acyloxygruppe. Die Reaktion findet vorteilhaft in einem neutralen organischen Lösungsmittel statt, beispielsweise in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Chlorkoform oder Dichlormethan, in aromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol oder Petroläther, in Alkoholen wie Methanol und Äthanol oder auch in Acetonitril und Äthern. Die Temperatur liegt zwischen der Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung. Es ist nützlich, die Reaktion in Gegenwart einer organischen Base wie Pyridin, Triäthylamin oder N-Dimethylanilin oder auch in Gegenwart einer anorganischen Base wie den Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten der Alkali- oder Erdalkalimetalle oder auch in Gegenwart von pulverförmigem Kalk ablaufen zu lassen.

Die Reaktion wird durch die Reduktion des Amid zum Amin beendet. Es sind viele Verfahren zur Durchführung einer solchen Reduktion bekannt. Als Beispiel seien genannt die Hydrogenierung in Gegenwart von Raneynickel oder von Kupferchromit in neutralen Lösungsmitteln, beispielsweise niedrigen Alkoholen wie Methanol oder Äthanol, oder auch Essigsäure, die

./.

Reduktion durch Lithium- und Aluminiumhydrid in Äthern wie Diäthyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Wenn in dem oben beschriebenen Verfahren Y ein Hydrogenatom oder eine Alkylgruppe bedeutet, wird als Zwischenprodukt ein Imin der Formel VIII gebildet, das durch Reduktion zur Verbindung der Formel (V) führt.

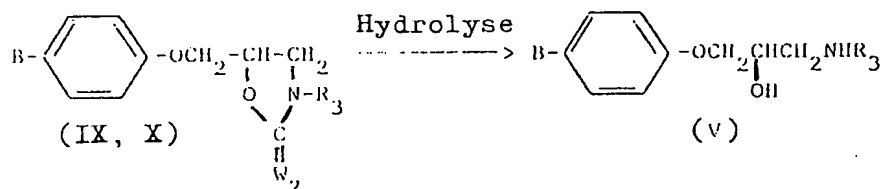


In dieser Gleichung haben R_3 , R_6 und B die oben angegebene Bedeutung. R_7 ist eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, so daß die Gruppe $\text{CH}-\text{R}_7$ mit den für R_3 angegebenen Bedeutungen kompatibel ist.

Die Kondensation findet in einem neutralen organischen Lösungsmittel statt, das vorzugsweise mit Wasser nicht mischbar ist, wie insbesondere in aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol und Petroläther, chlorierten Lösungsmitteln wie Tetra-chlorkohlenstoff oder Chloroform, oder in Äthern. Die Reaktion findet vorzugsweise bei einer über der Umgebungstemperatur liegenden Temperatur statt. In klassischer Weise wird in die Reaktionsmischung ein saurer Katalysator eingeführt, wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure.

Die Reduktion erfolgt in Gegenwart von Wasserstoff und einem Hydrogenierungs-Katalysator wie Platin, Platinoxid oder Palladium auf Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Äthylacetat oder Eisessig, und zwar bei Normaldruck oder noch günstiger bei erhöhtem Druck. Die Reduktion kann auch in Gegenwart eines Alkalimetallhydrids, wie Natriumborhydrid, in einem Lösungsmittel wie Methanol, oder in Gegenwart von Aluminium- und Lithiumhydrid in einem Lösungsmittel wie einem Äther oder Tetrahydrofuran erfolgen.

- A. 4. Nach diesem neuen Verfahren wird ein Oxazolidon der Formel (IX) oder ein Oxazolidin der Formel (X) nach dem folgenden Schema in Propanolamin hydrolysiert:



Für ein Oxazolidon der Formel (IX) ist $\text{C}=\text{W}_2$ die Gruppe $\text{C}=\text{O}$, wogegen für ein Oxazolidin der Formel (X) $\text{C}=\text{W}_2$ die Gruppe CH_2 bedeutet. R_3 und B haben die oben angegebenen Bedeutungen.

Die Hydrolyse der heterozyklischen Verbindungen erfolgt auf klassische Weise in einem sauren, wässrigen Milieu. Bei der Säure kann es sich um eine Mineralsäure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, oder um eine organische Säure wie Essigsäure handeln. In manchen Fällen kann es vorteilhaft sein, zur Beschleunigung der Reaktion die Temperatur der Reaktionsmischung von der Umgebungstemperatur auf

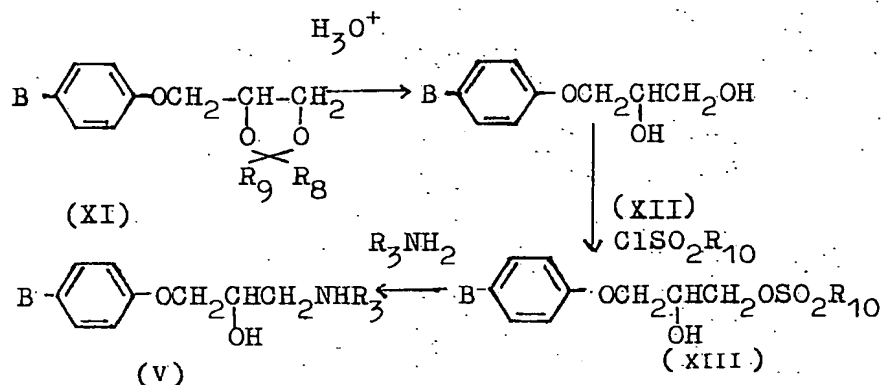
./.

030047/0733

BAD ORIGINAL

die Rückflußtemperatur anzuheben.

- A. 5. Nach diesem Verfahren wird die Oxypropanolamin-Kette ausgehend von einem Glycolacetal oder -cetal der Formel (XI) nach dem folgenden Schema erzeugt:



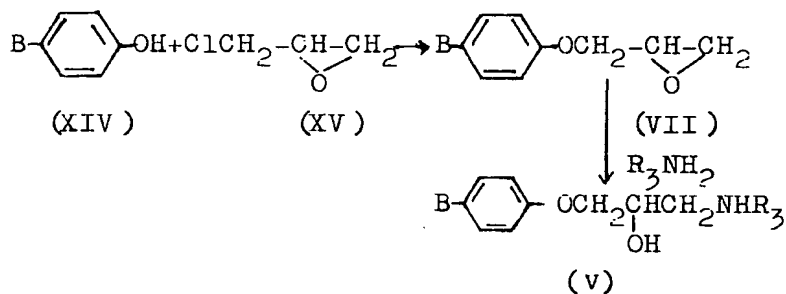
In diesem Schema haben R_3 und B die oben angegebenen Bedeutungen. R_9 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, bedeuten Wasserstoff oder eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen. R_{10} bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder einen aromatischen Kern wie eine Phenyl- oder Tosylgruppe.

Die Verbindung der Formel (XI) wird in einem sauren, wässrigen Milieu hydrolysiert. Als Säure kann eine Mineralsäure wie Salzsäure, Schwefelsäure, oder Phosphorsäure, aber auch eine organische Säure wie Essigsäure oder Propionsäure verwendet werden. Es kann vorteilhaft, die Reaktionsmischung leicht zu erhitzen, um die Reaktion auszuführen oder zu beenden. Das so erhaltene Diol der Formel (XII) wird mit einem Sulfonsäurechlorid in solcher Weise behandelt,

daß die primäre Hydroxylgruppe in eine gut abtrennbare Gruppe umgesetzt wird. Diese Reaktion findet in einem neutralen organischen Lösungsmittel statt, beispielsweise in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Chloroform oder Dichlormethan, oder auch in aromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol oder Petroläther, oder auch in Äthern wie Diäthyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran. Die Reaktion der Verbindung der Formel (XIII) mit dem Amin ist eine Alkylierungsreaktion, wie sie im Verfahren A. 2. beschrieben worden ist.

Es ist zu erwähnen, daß dieses Verfahren die Möglichkeit bietet, ausgehend von optisch aktiven Glycolen Selektivphenyläthylamine mit R- oder S-Konfiguration zu erhalten.

- A. 6. Ein bevorzugtes Verfahren der Erfindung besteht darin, ein Phenol der Formel (XIV), ein Epichlorhydrin der Formel (XV) und ein Amin R_3NH_2 nach dem folgenden Schema umzusetzen:



In diesem Schema haben R_3 und B die oben angegebene Bedeutung. Der erste Schritt des Verfahrens erfolgt in einem neutralen organischen Lösungsmittel, beispielsweise in aromatischen oder aliphatischen

./.

Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol oder Petrol-äther, oder in chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Chlorbenzol, Chloroform oder Dichlormethan. Allgemein werden leicht polare Lösungsmittel bevorzugt, wie beispielsweise Aceton, Methyläthylketon oder Methylisobutylketon. Es kann auch von Vorteil sein, eine Mischung bekannter Lösungsmittel zu verwenden, wie beispielsweise eine Mischung von Dioxan, Äthanol und Wasser. Die Reaktion findet bei einer Temperatur statt, die zwischen der Umgebungstemperatur und der Rückflußtemperatur liegt. Die Gegenwart einer Base unterstützt einen guten Ablauf der Reaktion. Bei dieser Base kann es sich um ein Alkalimetallcarbonat wie Kalium- oder Natriumcarbonat, oder um eine organische Base handeln.

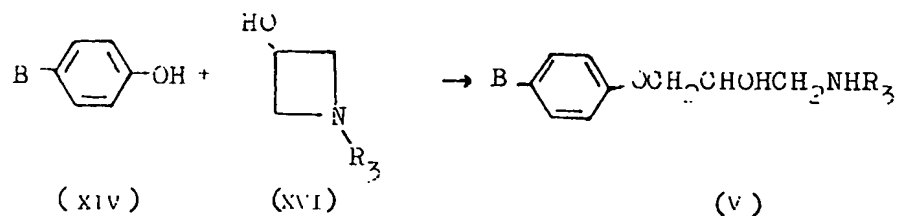
Die Transformation des Epoxyd der Formel (VII) in das Propanolamin der Formel (V) unter der Einwirkung des Amin erfolgt in einem neutralen organischen Lösungsmittel, beispielsweise in Alkoholen wie Methanol, Äthanol, Propanol oder Butanol, oder in chlorierten oder nicht chlorierten aromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol, Petrol-äther oder Chloroform, oder in Ketonen wie Aceton oder Methyläthylketon. Auch diese Reaktion kann in einem Lösungsmittel stattfinden, in Gegenwart eines Amin-Überschusses. Sie läuft bei einer Temperatur zwischen 0 °C und der Rückflußtemperatur ab.

- A. 7. Mit diesem Verfahren wird ein Azetidinol der Formel (XVI) mit einem Phenolderivat der Formel (XIV) zu einem Oxypropanolamin der Formel (V) umgesetzt:

./.

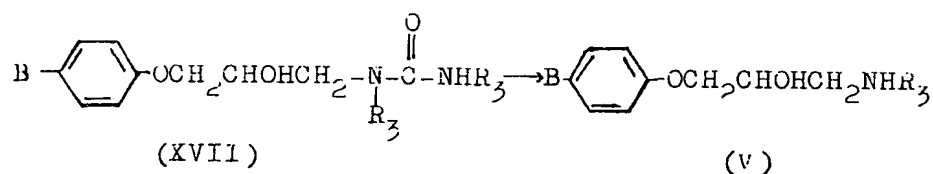
030047/0733

BAD ORIGINAL



In diesem Schema haben R_3 und B die oben angegebene Bedeutung. Diese Reaktion findet in Gegenwart von Wasser statt. Zusätzlich kann auch ein neutrales organisches Lösungsmittel verwendet werden. Die Reaktionsmischung ist vorzugsweise basisch. In klassischer Weise kann die eingesetzte Base ein Alkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid sein. Die Temperatur, bei welcher die Reaktion stattfindet, liegt zwischen 130 und 250 °C, vorzugsweise in der Umgebung von 150 °C.

- A. 8. Nach diesem Verfahren wird ein Harnstoff der Formel (XVII) thermolysiert:



In diesem Schema haben R_3 und B die oben angegebene Bedeutung. Die thermolytische Reaktion wird entweder ohne Lösungsmittel, also in reiner Phase, oder in einem neutralen organischen Lösungsmittel mit sehr hohem Siedepunkt ausgeführt, wie beispielsweise Tetralin, Decalin oder Ligroin. Die Reaktion kann unter Normaldruck oder im Vakuum stattfinden. Die Thermolyse des Harnstoffes findet bei Temperaturen in der Größenordnung von 200 °C statt.

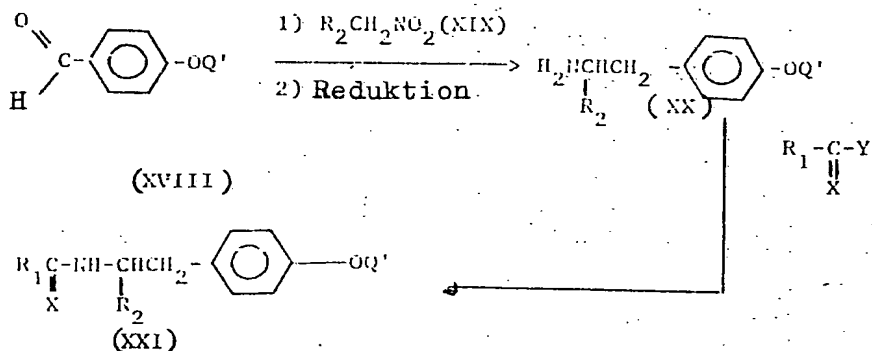
./.

030047/0733

..BAD ORIGINAL

B. Synthese der Alkylamino- oder Alkylamido-Kette

- B. 1. Nach einer ersten Verfahrensart wird ein Derivat von p-hydroxybenzaldehyd der Formel (XVIII) mit einem Nitrit der Formel (XIX) kondensiert und dann mit einem Amin der Formel (XX) kondensiert, worauf durch Alkylierung oder Acylierung das Derivat der Formel (XXI) gebildet wird. Diese Reaktionsfolge wird durch das nachfolgende Schema wiedergegeben:



In diesem Schema haben R_1 , R_2 und X die oben angegebene Bedeutung. Q' steht für die Propanolamin-Kette in einem beliebigen Stadium ihrer Entwicklung, für Wasserstoff oder eine ein Phenol enthaltende Schutzgruppe wie eine Benzyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Alkylthiomethyl-, Alkoxymethyl-, Acyl- oder Benzoylgruppe, für eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen oder Alkenylgruppe mit 2 bis 4 C-Atomen, oder auch eine Trialkylsilylgruppe. Y bedeutet Wasserstoff, ein Halogenatom wie Chlor oder Brom, oder eine Gruppe, die leicht in Substitutionsreaktionen eingeht wie eine Tosyl-, Mesyl- oder Acyloxygruppe, die oben definierte Alkylgruppe R_4 , eine Hydroxylgruppe oder eine Alkyloxygruppe.

030047/0733

BAD ORIGINAL

Die Reaktion zwischen dem Aldehyd der Formel (XVIII) und dem Nitrit der Formel (XIX) kann in einem neutralen organischen Lösungsmittel stattfinden, beispielsweise in Alkoholen wie Methanol, Äthanol oder Propanol, oder in Säuren oder deren Derivate wie Essigsäure oder Essigsäureanhydrid. In vorteilhafter Weise kann das Nitrit als Lösungsmittel dienen und wird dann mit großem Überschuß eingesetzt. Allgemein kann die Reaktion bei einer Temperatur zwischen - 20 °C und 150 °C stattfinden. Die Kondensation findet mit Vorteil in Gegenwart einer Base statt. Bei dieser Base kann es sich um ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid handeln, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, um das Salz einer organischen Säure wie Natriumacetat, um ein Carbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder auch um ein Amin wie Triäthylamin, Pyridin oder N-Dimethylanilin. Am Ende der Reaktion wird durch eine Säurehydrolyse ein Nitroäthylenderivat erhalten, das zum gesättigten Amin reduziert wird.

Die Reduktion erfolgt unter Anwendung klassischer Reduktionsmittel wie Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, der zur Klasse der Übergangsmetalle einschließlich deren Oxide und Sulfate, oder zu den komplexen Hydriden wie Natriumborhydrid gehört. Vorzugsweise wird das Reduktionsmittel von Lithium-Aluminium-Hydrid gebildet. Diese Reaktion findet in einem neutralen organischen Lösungsmittel statt, beispielsweise in Äthern wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, in aromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol oder Petroläther. Man kann auch eine Mischung von Lösungsmitteln verwenden. Die Reaktion findet bei einer Temperatur

zwischen 0 °C und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels statt.

Die Transformation des primären Amins der Formel (XX) in ein sekundäres Amin der Formel (XXI) kann in Abhängigkeit von der Natur von Y nach verschiedenen Verfahren ablaufen.

- B. 1. a. Y bedeutet ein Halogenatom oder eine Gruppe, die Substitutionsreaktionen leicht zugänglich ist. C=X bedeutet die Methylengruppe, oder die Gruppe CHR_4 , wie oben angegeben.

Die Reaktion kann in einem organischen Lösungsmittel wie Chloroform, Dichlormethan, in einem Alkohol wie Methanol oder Äthanol, in einem gesättigten oder aromatischen Kohlenwasserstoff wie Petroläther, Benzol oder Toluol stattfinden. Die Reaktion läuft entweder bei Umgebungstemperatur oder einer Temperatur zwischen 0 °C und der Rückflußtemperatur des Lösungsmittels ab.

Vorzugsweise erfolgt die Reaktion in Gegenwart einer organischen Base, wie Triäthylamin, Pyridin oder N-Dimethylanilin, oder einer anorganischen Base wie den Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten der Alkali- oder Erdalkalimetalle sowie von Kalkpulver.

- B. 1. b. Y bedeutet ein Halogenatom oder eine Hydroxyl-, Alkoxy- oder Acyloxygruppe, während C=X für eine Carbonylgruppe steht.

Die Alkylierung des primären Amins der Formel (XX) führt zu einem Amid der Formel (XXI) mit $X=O$, das zu einem sekundären Amin der Formel (XXI) reduzierbar ist, indem $C=X$ die Gruppe CH_2 bedeutet.

Die Acylierung findet unter Bedingungen statt, die den Bedingungen bei der oben beschriebenen Alkylierung des Amins vergleichbar sind. Die eventuelle Reduktion des Amids zum Amin kann nach einer Vielzahl von Verfahren stattfinden, beispielsweise durch Hydrogenierung in Gegenwart von Raneynickel oder Kupferchromat in neutralen Lösungsmitteln, beispielsweise niederen Alkoholen wie Methanol oder Äthynol, oder auch in Essigsäure, durch Reduktion mittels Lithium-Aluminium-Hydrid in Äthern wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder mittels Diboran in Tetrahydrofuran.

B. 1. c. Y bedeutet Wasserstoff oder die Alkylgruppe R_4 , während $C=X$ eine Carbonylgruppe bedeutet.

Die Kondensation des Amins der Formel (XX) mit dem Carbonylderivat erfolgt in klassischer Weise in einem neutralen organischen Lösungsmittel, das vorzugsweise mit Wasser nicht mischbar ist, wie beispielsweise Benzol oder Toluol. Vorteilhaft wird die Reaktion durch eine organische oder anorganische Säure katalysiert. Zu diesem Zweck wird die p-toluolsulfonsäure sehr häufig verwendet. Das so erhaltene Imin wird auf klassische Weise zum Amin reduziert.

Die Reduktion erfolgt in Gegenwart von Wasserstoff und einem Hydrogenierkatalysator wie Platin, Platinoxid oder Palladium auf Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Äthylacetat oder Eisessig, und zwar entweder bei Normaldruck oder vorzugsweise bei erhöhtem Druck, oder auch mittels eines Alkalimetallhydrid wie Natriumborhydrid in einem Lösungsmittel wie Methanol oder unter Anwendung von Lithium-Aluminium-Hydrid in einem Lösungsmittel wie Äther oder Tetrahydrofuran. Es versteht sich, daß die Methode zur Reduktion des Imins in solcher Weise gewählt wird, daß die anderen funktionellen Gruppen des Moleküls erhalten bleiben.

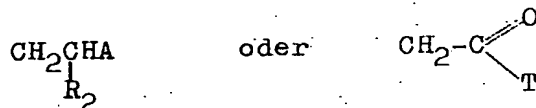
Wenn Q' eine ein Phenol enthaltende Schutzgruppe ist, wird die vorstehend behandelte Reaktionsfolge durch einen den Schutz aufhebenden Schritt beendet, wie er bei Anwendung der gewählten Schutzgruppe üblich ist.

B. 2. Gemäß einer zweiten Verfahrensart werden die Derivate der allgemeinen Formel (I) ausgehend von Derivaten der allgemeinen Formel



(XXII)

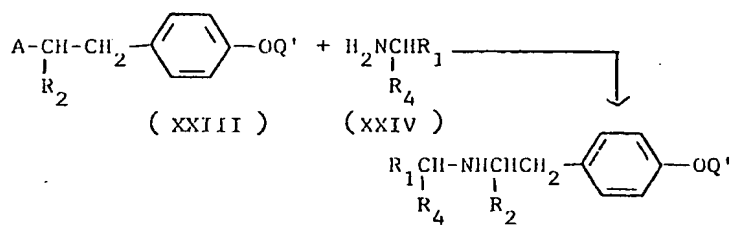
abgeleitet, in der Q' die oben angegebene Bedeutung hat und B' entweder



bedeutet.

In diesen Gruppen hat R_1 die oben angegebene Bedeutung, während A ein Halogenatom wie Chlor oder Brom oder eine Gruppe bedeutet, die leicht an einer Substitutionsreaktion teilnimmt, wie beispielsweise eine Tosyl- oder Mesylgruppe. T bedeutet eine Hydroxylgruppe, ein Halogen wie Chlor oder Brom, eine Alkylgruppe R_2 oder auch eine Alkoxy- oder Acyloxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen.

- B. 2. a. Bei diesem Verfahren wird eine aromatische Verbindung der Formel (XXIII) eingesetzt, deren Alkylkette einen Substituenten trägt, der leicht an einer Substitutionsreaktion teilnimmt, und ein primäres Amin der Formel (XXIV):



In dieser Gleichung haben A, R_1 , R_2 , R_4 und Q' die oben angegebenen Bedeutungen.

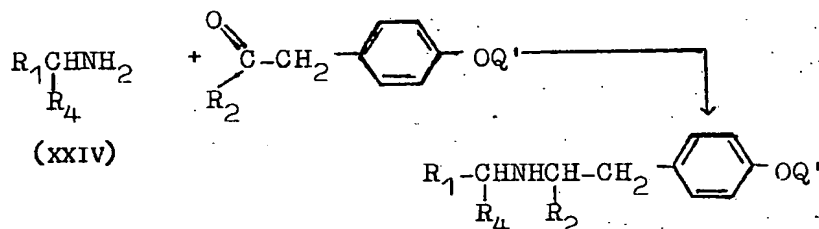
Es handelt sich bei dieser Reaktion um die Alkylierung eines primärenamins, die eine Variante des Verfahrens B. 1. a. darstellt. Es versteht sich, daß die Verfahrensbedingungen, die für das Basisverfahren angegeben worden sind, auch mit Erfolg bei der vorliegenden Variante angewendet werden können.

B. 2. b. Gemäß diesem Verfahren wird von einer Verbindung nach der Formel



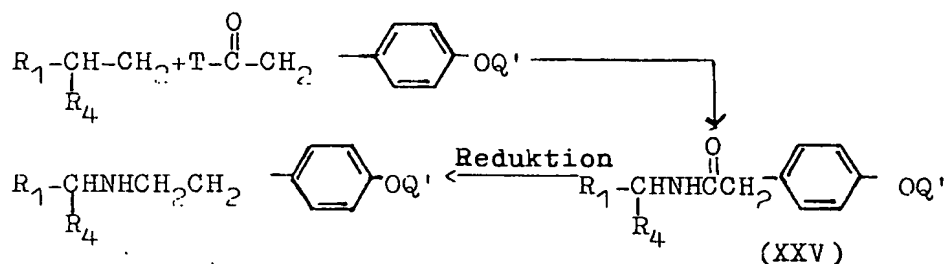
ausgegangen. Je nach der Art der Gruppe T führen verschiedene Varianten des Verfahrens zur Verbindung der Formel (XXI).

B. 2. b. 1. T bedeutet die Gruppe R_2 . In diesem Fall wird eine reduzierende Alkylierung des Amins der Formel XXIV nach folgendem Schema vorgenommen:



In diesem Schema haben R_1 , R_2 , R_4 und Q' die oben angegebenen Bedeutungen. Die reduzierende Alkylierung findet unter Verfahrensbedingungen statt, wie sie für das Verfahren B. 1. c. angegeben worden sind.

B. 2. b. 2. T bedeutet eine Hydroxylgruppe, ein Halogen wie Chlor oder Brom, eine Alkoxy- oder Acyloxygruppe. Im Gegensatz zum Amin bilden diese Ausgangsstoffe ein Amid der Formel (XXV), das zum Amin reduziert wird:



Eine solche Reaktionsfolge wurde bereits im Abschnitt B. 1. b. beschrieben. Es versteht sich, daß die in diesem Abschnitt beschriebenen Verfahrensbedingungen auch für die vorliegende Reaktionsfolge anwendbar sind.

Nachstehend werden einige detaillierte Beispiele für die Herstellung von Phenyläthylaminderivaten nach der Erfindung angegeben. Diese Beispiele haben vornehmlich den Zweck, die besonderen Merkmale des erfindungsgemäßen Verfahrens näher zu erläutern.

Beispiel 1

1- 4-(2-n-Octanoylaminoäthyl)phenoxy -3-isopropylamino-2-propanol

1- 4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy -3-isopropylamino-2-propanol

- a) Zu 18 g p-Benzyl oxyphenyläthylamin, 15 ml Triäthylamin und 250 ml Chloroform wurden langsam unter Rühren 15 g Octansäurechlorid hinzugefügt. Nach der Zugabe wurde die Mischung noch 3 bis 4 Stunden gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und eingedampft.

Man erhielt auf diese Weise 25 g N-Octanoyl-p-benzyl-oxyphenyläthylamin. Die Ausbeute betrug 90 %, der Schmelzpunkt 123 bis 124 °C.

- b) 25 g des vorhergehenden Produktes, 50 ml Äthanol, 2,5 g Pd/C zu 10 % und 2 ml konzentrierte Salzsäure wurden 2 Stunden bei 25 °C hydrogeniert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch die Zugabe von Petroläther verfestigt. Man erhielt auf diese Weise 17 g N-Octanoyl-p-hydroxyphenyläthylamin. Die Ausbeute betrug 90 %, der Schmelzpunkt 60 bis 63 °C.
- c) Eine 19 g des vorhergehenden Produktes, 95 ml Äthanol und 2,88 g NaOH enthaltende Lösung wurde langsam zu einer Lösung hinzugegeben, die 20 g Epichlorhydrin, 80 ml Dioxan und 20 ml Wasser enthält. Die Reaktionsmischung wurde dann auf 75 °C gebracht. Nach der etwa 1 Stunde in Anspruch nehmenden Zugabe wurde diese Temperatur noch 5 Minuten beibehalten. Danach wurde die Lösung abgekühlt, filtriert und bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform extrahiert und die organische Phase mit 10 %iger NaOH sowie anschließend mit Wasser gewaschen und dann eingedampft. Nach Trocknen des festen Rückstandes erhielt man 20 g N-Octanoyl-4-(2,3-epoxypropoxy)phenyläthylamin. Die Ausbeute betrug 85 %, der Schmelzpunkt 113 bis 114 °C.
- d) Eine Mischung aus 10 g des vorhergehenden Produktes, 50 ml Äthanol und 15 g Isopropylamin wurden 5 Stunden unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel und der Aminüberschuß im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch Zugabe von Pentan verfestigt.

Nach einer Umkristallisierung in einer Mischung von Aceton und Äther erhielt man so 9 g 1-[4-(2-N-Octanoylaminoäthyl)phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol. Die Ausbeute betrug 76 %, der Schmelzpunkt 108 bis 110°C.

e) 1,5 g des vorhergehenden Produktes wurden in 10 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst und nach und nach zu einer Lösung von Diboran in THF hinzugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden auf 40 bis 50°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden langsam 10 ml Wasser hinzugefügt. Anschließend wurde die Lösung im Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen. Dann wurde durch die Lösung ein Strom wasserfreier Salzsäure hindurchgeleitet. Man erhielt einen Niederschlag, der nach dem Abfiltrieren und Trocknen 1,1 g 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol(dichlorhydrat) ergab. Die Ausbeute betrug 60 %, der Schmelzpunkt (mit Zersetzung) 236 bis 240°C.

Analyse	C	H	N
% berechnet	60,39	9,67	6,40
% gefunden	60,15	10,25	6,40

Beispiel 2

1-[4-(2-n-Octanoylaminoäthyl)phenoxy]-3-n-octylamino-2-propanol

1-[4-(2-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-n-octylamino-2-propanol

a) 20 g N-Octanoyl-4-(2,3,-epoxypropoxy)phenyläthylamin, 250 ml Äthanol und 20,4 g n-Octylamin wurde 4 Stunden unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel und der Aminüberschuß im Vakuum verdampft.

./.

Der ölige Rückstand wurde durch Zugabe von n-Pentan verfestigt und in Aceton umkristallisiert. Man erhielt so 16,5 g 1-[4-(2-n-Octanoylaminoäthyl)phenoxy]-3-n-octylamino-2-propanol. Die Ausbeute betrug 58 %, der Schmelzpunkt 110 bis 112°C.

- b) 10,4 g des vorhergehenden Produktes, gelöst in 120 ml THF, wurden nach und nach zu einer Lösung von 200 ml Diboran in THF (1 M) hinzugefügt. Die Temperatur wurde während der Zugabe auf 10 bis 15°C gehalten und anschließend 4 Stunden auf 40 bis 50°C erhöht. Nach dem Abkühlen wurden nach und nach 300 ml Wasser hinzugefügt, dann wurde die Lösung im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde mit Chloroform verdünnt, mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Filtrieren und Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit einer Mischung aus Methanol und Chloroform verdünnt und dann mit einer Lösung angesäuert, die aus mit HCl gesättigtem Äther bestand. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und in Methanol umkristallisiert. Man erhielt auf diese Weise 8,3 g 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-n-octylamino-2-propanol(dichlorhydrat). Die Ausbeute betrug 72 %, der Schmelzpunkt (mit Zersetzung) 325°C.

Analyse	C	H	N
% berechnet	63,88	10,32	5,52
% gefunden	63,93	10,14	5,27

./.

Beispiel 3

1-(4-[2-(2-Phenacetyl)aminoäthyl]phenoxy)-3-isopropyl-
amino-2-propanol

1-(4-[2-(2-Phenyläthyl)aminoäthyl]phenoxy)-3-isopropyl-
amino-2-propanol.

- a) Zu 13,5 g p-Benzoyloxyphenyläthylamin, 11,5 m Triäthylamin und 250 ml Chloroform wurden nach und nach unter Rühren 11,5 g Phenacetylchlorid hinzugegeben. Nach der Zugabe wurde die Mischung weitere 4 Stunden gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhielt so 17 g N-Phenacetyl-p-benzyloxyphenyläthylamin. Die Ausbeute betrug 85 %, der Schmelzpunkt 114 bis 115°C.
- b) 19 g des vorhergehenden Produktes, 500 ml Äthanol, 2 g Pd/C zu 10 % und 1 ml konzentrierte HCl wurden 2 Stunden bei 25°C hydrogeniert (0,3447 MPa). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand durch Zugabe von Äther verfestigt. Man erhielt so 12 g N-Phenacetyl-p-hydroxyphenyläthylamin. Die Ausbeute betrug 80 %, der Schmelzpunkt 105 bis 110°C.
- c) Eine 12 g des vorhergehenden Produktes, 62 ml Äthanol und 1,88 g NaOH enthaltende Lösung wurde nach und nach zu einer Lösung gegeben, die 13 g Epichlorhydrin, 53 ml Dioxan und 13 ml Wasser enthielt und eine Temperatur von 75°C hatte. Nach der Zugabe wurde diese Temperatur 10 Minuten beibehalten. Danach wurde die Lösung

./.

abgekühlt, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit 10 %iger NaOH sowie anschließend mit Wasser gewaschen und wiederum eingedampft. Man erhielt so 10 g N-Phenacetyl-4-(2,3-epoxypropoxy)phenyläthylamin dessen Homogenität mittels CCM und dessen Struktur durch Kernresonanzspektrometrie (RMN) bestätigt wurde.

d) 10 g des vorhergehenden Produktes, 50 ml Äthanol und 15 g Isopropylamin wurden 5 Stunden unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel und der Aminüberschuß im Vakuum verdampft, und es wurde der Rückstand durch die Zugabe von Pentan verfestigt. Der feste Stoff wurde mit Äther gewaschen, filtriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt so 12 g 1-(4-[2-Phenacetyl)-aminoäthyl]phenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol. Die Ausbeute betrug 90 %, der Schmelzpunkt 100°C.

e) 8 g des vorhergehenden Produktes, gelöst in 60 ml wasserfreiem THF, wurden nach und nach zu einer Lösung von Diboran in THF (1 M) hinzugegeben. Nach der Zugabe wurde die Mischung 3 Stunden auf 40 bis 50°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurden nach und nach 20 ml Wasser hinzugefügt. Darauf erfolgte eine Extraktion mit Chloroform, ein Trocknen über $MgSO_4$, ein Abfiltrieren und Eindampfen. Der Rückstand wurde mit einer Mischung von Methanol und Äther aufgenommen, durch die dann ein Strom gasförmiger trockener Salzsäure hindurchgeleitet wurde. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert

./.

und mit einer Mischung aus Methanol und Aceton umkristallisiert. Man erhielt so 6 g 1-(4-[2-(2-Phenyl-äthyl)aminoäthyl]phenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol (dichlorhydrat). Die Ausbeute betrug 60 %, der Schmelzpunkt 225 bis 227°C.

Analyse	C	H	N
% berechnet	61,50	7,98	6,50
% gefunden	61,22	7,89	6,25

Beispiel 4

1-[4-(2-n-Octanoylaminoäthyl)phenoxy]-3-(4-phenylbutylamino)-2-propanol
 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(4-phenylbutylamino)-2-propanol

a) 20 g N-Octanoyl-4-(2,3-epoxypropoxy)phenyläthylamin, 250 ml Äthanol und 22,4 g 4-Phenylbutylamin wurden 4 Stunden unter Rückfluß gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel und der Aminüberschuß im Vakuum verdampft. Der erhaltene ölige Rückstand wurde durch Zugabe von n-Pentan verfestigt und dann durch eine Siliziumgelkolonne geleitet (Elution mit einer Mischung von Methanol und Chloroform im Verhältnis 1 : 5). Nach der Verdampfung des Elutionsmittels wurde der feste Rückstand in Aceton umkristallisiert. Man erhielt so 18,4 g 1-[4-(2-n-Octanoylaminoäthyl)phenoxy]-3-(4-phenylbutylamino)-2-propanol. Die Ausbeute betrug 62 %, der Schmelzpunkt 107 bis 108°C.

b) 10 g des vorhergehenden Produktes, gelöst in 100 ml wasserfreiem THF, wurden nach und nach zu einer Lösung von 150 ml Diboran in THF (1 M) hinzugegeben. Nach der

./.

Zugabe wurde die Mischung 4 Stunden auf 40 bis 50°C erwärmt und danach in der vorstehend beschriebenen Weise behandelt. Man erhielt endlich, nach Umkristallisieren in Methanol, 5 g 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(4-phenylbutylamino)-2-propanol. Die Ausbeute betrug 47 %, der Schmelzpunkt (mit Zersetzung) 308 bis 310°C.

Analyse	C	H	N
% berechnet	66,01	9,17	5,31
% gefunden	66,15	8,95	5,10

Beispiel 5

1-(4-[2-(4-Phenylbutylamino)äthyl]phenoxy)-3-n-butylamino-2-propanol

- a) Es wurden 28,1 g N-(4-Phenylbutyl)-4'-hydroxyphenylacetamid in 200 ml Äthanol gelöst, das 8 g Natriumhydroxid enthielt. Die Lösung wurde 1 Stunde unter Rückfluß gehalten.
- b) Es wurden 30 g Epichlorhydrin, 100 ml Dioxan und 25 ml Wasser gemischt. Die Mischung wurde auf 75°C erwärmt und zu der vorstehend beschriebenen Lösung hinzugefügt. Die Mischung wurde 1 Stunde unter Rückfluß gehalten, dann wurde filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft.
- c) Der so erhaltene Rückstand wurde in 200 ml Äthanol gelöst, mit 7,5 ml n-Butylamin behandelt und 8 Stunden unter Rückfluß gehalten. Dann wurde das Lösungsmittel sowie der Aminüberschuß im Vakuum verdampft. Der Rück-

./.

stand wurde durch die Zugabe von Pentan verfestigt. Die Feststoffe wurden mit Äther gewaschen, abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhielt so N-(4-Phenylbutyl)-4'-(3-n-butylamino-2-hydroxypropoxy)-phenylacetamid.

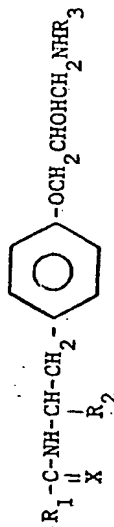
- d) 4 g des vorhergehenden Produktes wurden in 50 ml wasserfreiem THF gelöst und dann nach und nach zu einer Lösung von Diboran in THF (1 M) hinzugefügt. Nach der Zugabe wurde die Mischung 3 Stunden auf 40 bis 50°C gehalten. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit 220 ml Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Das Extrakt wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit einer Mischung aus Methanol und Äther aufgenommen, durch die ein Strom gasförmiger, trockener HCl hindurchgeleitet wurde. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und mit einer Mischung aus Methanol und Aceton umkristallisiert. Man erhielt so 1-(4-[2-(4-Phenylbutylamino)äthyl]phenoxy)-3-n-butylamino-2-propanol. Die Ausbeute betrug 62 %.

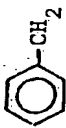



Analyse	C	H	N
% berechnet	75,18	9,52	7,01
% gefunden	75,03	9,70	6,85

In der folgenden Tabelle I sind die nach den vorstehenden Beispielen erhaltenen Derivate sowie auch andere erfindungsgemäß Derivate, die nach den vorstehenden Verfahren gewonnen wurden, aufgeführt.

./.

TABELLE I



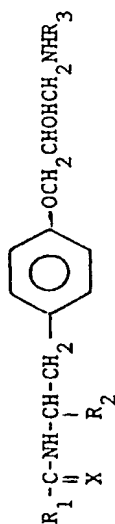
N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	F(°C) (3)
1	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	isoC ₃ H ₇	235-240 (MeOH-Ather) (1)
2	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	tC ₄ H ₈	167-169 (MeOH-Ather) (1)
3	CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₂	H	isoC ₃ H ₇	251-255 (MeOH-Aceton) (1)
4		CH ₂	H	isoC ₃ H ₇	225-227 (MeOH-Aceton) (1)
5	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	isoC ₃ H ₇	114-115 (Aceton) (1)
6	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	nC ₃ H ₇	314-316 (MeOH) (1)
7	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	nC ₈ H ₁₇	325-326 (MeOH) (1)
8	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₄ - 	308-310 (MeOH) (1)
9	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₂ O- 	123 (MeOH-Aceton) (1)
10	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₂ O- 	286 (MeOH) (1)

030047/0733

50

3016827

TABELLE I (Forts.)



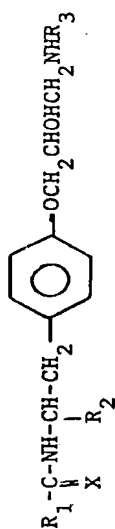
N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	F(°C) (3)
11	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	cyclo C ₈ H ₁₅	138-139 (Isopropanol) (2)
12	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₄ O-C ₆ H ₅	126-127 (Aceton)
13	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	nC ₁₈ H ₃₇	114-116 (CHCl ₃)
14	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₄ -OCH ₃	121-122 (ÄtOH)
15	CH ₃	CO	H	isoC ₃ H ₇	119,5 (Acetonitril)
16	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	cycloC ₃ H ₅	196-197 (ÄtOH) (2)
17	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	CH-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -O-CH ₂ -CH ₃	88-89 (Acetonitril)


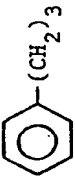



030047/0733

- 51 -

3016827

TABELLE I (Forts.)



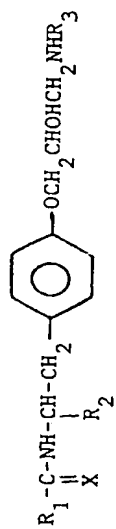
N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	F(°C) (3)
18	CH ₃	CH ₂	H	isoC ₃ H ₇	223-224 (MeOH-Aceton) (1)
19	isoC ₃ H ₇ CH ₂	CO	H		152 (ÄtOH)
20		CO	H	nC ₄ H ₉	94 (Acetonitril)
21	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	-CH-nC ₆ H ₁₃ CH ₃	86-87 (ÄtOH)
22	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H		118-119 (ÄtOH)
23	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H		119-120 (ÄtOH)
24	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H		132-134 (ÄtOH)

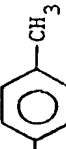
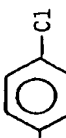



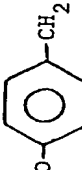

030047/0733

52
- 42 -

3016827

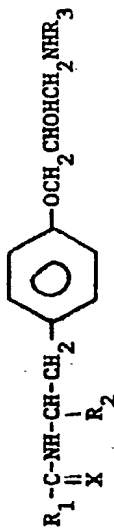
TABELLE I (Forts.)



N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	F(°C) (3)
25	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₂ O- 	122-123 (ÄtOH)
26	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₂ O- 	119 (AcOÄt)
27	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₄ O- 	301-302 (1)(MeOH)
28		CO	H	(CH ₂) ₄ - 	107-108,5 (ÄtOH)
29	CH ₃ -O- 	CO	H	nC ₆ H ₁₃	121-122 (ÄtOH)
30	isoC ₃ H ₇ CH ₂	CH ₂	H		300-302 (MeOH-Aceton) (1)









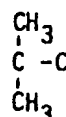










030047/0733

TABELLE I (Forts.)



N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	F(°C) (3)
31	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	nC ₈ H ₁₇	110,5 (AcÄt)
32	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	nC ₁₈ H ₃₇	306-308 (1)
33	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	CH-CH ₂ -O-C ₆ H ₄ -CH ₃	100 (iso PrOH)
34	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	CH ₂ CH=C(CH ₃)(CH ₂) ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	109-110 (isoPrOH)
35	CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CO	H	isoC ₃ H ₇	112-113 (Acetonitril)
36	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₃	CH ₂	H	nC ₄ H ₉	296 (MeOH)(1)
37	nC ₁₇ H ₃₄	CO	H	iso C ₃ H ₇	120-122 (AcOÄt)
38	C ₆ H ₅ -CH-CH ₂ -CH ₃	CO	H	tC ₄ H ₉	80-81 (AcOÄt)
39	C ₆ H ₅	CH ₂	H	(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	274-276 (MeOH)(1)
40	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	CH-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	216-218 (ÄtOH)(1)

TABELLE I (Forts.)

N°	R ₁	C=X	R ₂	R ₃	F(°C)
41	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	nC ₃ H ₇	104.1 (AcOÄt)
42	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H	(CH ₂) ₄ - 	105.3 (AcOÄt)
43	CH ₃ O-  -CH ₂	CH ₂	H	nC ₆ H ₁₃	304-307 (AcOÄt) (1)
44	Cl-  -OCH ₂	CO	H	(CH ₂) ₂ NHCO- 	157-158 (CH ₃ CN)
45	Cl-  -OCH ₂	CO	H	(CH ₂) ₂ NHCOisoC ₃ H ₇	140-141 (isoPrOH-Ät ₂ O)
46	Cl-  -OCH ₂	CO	H	(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ - 	133-134 (CH ₃ CN)
47	 -CH-CH ₂ CH ₃	CH ₂	H	tC ₄ H ₉	160-161 (MeOH-Aceton) (1)
48	CH ₃ (CH ₂) ₁₆	CH ₂	H	isoC ₃ H ₇	275-278 (MeOH) (1)
49	CH ₃ (CH ₂) ₆	CO	H		89-90 (CH ₃ CN-H ₂ O)
50	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	- 	260 (isoPrOH)(1)
51	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₂ O-  -CH ₃	293 (ÄtOH)(1)
52	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₂ O-  -Cl	180 (MeOH)(1)
53	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	CH-CH ₂ O-  CH ₃	228-230 (ÄtOH)(1)
54	() ₂ CH	CO	H	CH ₂ -CH=CH ₂	84 (Cyclohexan)
55	() ₂ CH	CO	H	(CH ₂) ₂ NHCO-CH ₂ - 	154-155 (nC ₃ H ₇ OH)
56	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₄ -  -CH ₃	306-308 (MeOH)(1)
57	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	CH-C ₆ H ₁₃ CH ₃	250-252 (ÄtOH)(1)
58	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	cycloC ₈ H ₁₅	232-234 (AcOÄt-MeOH)(1)
59	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₂) ₂ -  -OCH ₃	312-314 (MeOH)(1)
60	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	(CH ₃) ₃ -  -Cl	314-316 (MeOH)(1)
61	CH ₃ (CH ₂) ₆	CH ₂	H	cycloC ₃ H ₅	304-306 (ÄtOH)(1)

(1) Dichlorhydrat
(2) Monochlorhydrat
(3) Schmelzpunkt

030047/0733

Die erfindungsgemäßen Produkte wurden einer Reihe von biochemischen und pharmakologischen Tests unterworfen.

Die DL_{50} wurde nach der Methode von Litchfield und Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99, 9149) an Mäusen bestimmt und in mg/kg bei oraler Verabreichung ausgedrückt. Allgemein haben sich die erfindungsgemäßen Produkte als wenig toxisch erwiesen.

Die Wirkung auf das Verhalten wurde unter Verwendung einer Methode untersucht, die von der Methode von S. Irwin (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 133, 1959) abgeleitet ist. Die in einem 1 %igen Traganthschleim suspendierten Substanzen wurden auf oralem Weg mittels einer Magensonde Gruppe von 5 männlichen Mäusen verabreicht (Stamm CD1, Charles River, seit 18 Stunden nüchtern). Wenn die verfügbare Menge der Substanz es erlaubte, wurden Dosen von 3.000, 1.000 und 300 mg/kg verabreicht. Wenn die letztgenannte Dosis aktiv war, wurde die Wirkung der Substanz bei 100, 30, 10 und ggfs. auch 3 mg/kg untersucht. Das Verhalten wurde 2, 4, 6 und 24 Stunden nach der Behandlung geprüft. Die Beobachtung wurde verlängert, wenn zu dieser Zeit von Symptomen vorlagen. Die Sterblichkeit wurde im Verlauf von 14 auf die Behandlung folgenden Tagen registriert. Keines der geprüften Produkte hat bei den Mäusen ein anormales Verhalten ausgelöst, wenn die Dosis geringer als 300 mg/kg war.

Die blutdrucksenkende Wirkung wurde durch orale Verabreichung bei nicht anästhesierten Ratten mit spontanem Hochdruck geprüft, bei denen der systolische arterielle Druck an der medialen Steißbeinarterie plethysmographisch gemessen wurde

./.

030047/0733

(J.Roba, G.Lambelin, A.F.De Schaepdryver, Arch.int.Pharmacodyn., 200, 182, 1972). Der arterielle Druck wurde alle 30 Minuten gemessen, und zwar in einem Zeitraum von 2 Stunden vor bis 3 Stunden nach der oralen Verabreichung der geprüften Produkte in einer Menge von 60 mg/kg oder eines Placebo (1 %iger Traganthschleim). Es wurden nur Ratten mit einem systolischen Druck von 180 bis 220 mm Hg benutzt. Es wurden 2 Ratten pro Produkt verwendet. Die Verabreichung erfolgte in Unkenntnis der Person, welche die Messungen vornahm. Die blutdrucksenkende Wirkung wurde nach folgendem Punktsystem notiert:

0	Reduktion von weniger als 10 mm Hg
+	Reduktion von 10 bis 20 mm Hg
++	Reduktion von 20 bis 30 mm Hg
+++	Reduktion von 30 bis 50 mm Hg
++++	Reduktion von mehr als 50 mm Hg

Unter diesen Testbedingungen erreichten die Punktzahl von +++ Alpha-methyldopa bei 100 mg/kg, Reserpin bei 3 mg/kg und Guanetnidin bei 60 mg/kg. Es wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen 2, 3, 5, 8 und 10 geprüft und als wirksam festgestellt.

Die krampflösende Wirkung der erfindungsgemäßen Produkte wurde anhand der Kontraktionen des Ileum des Meerschweinchens geprüft, die durch Histamin und Acetylcholin hervorgerufen werden. Diese Versuche erlauben es, die Wirkung der Produkte als Antihistaminikum, Anticholinergikum oder musculotropes Antispasmodikum aufzuzeigen. Die Reaktion

auf das Kontraktionsmittel, das in einer unter der Maximaldosis liegenden Menge angewendet wurde, wird jeweils 5 Minuten vor und nach der Injektion von steigenden Konzentrationen der geprüften Produkte (10^{-7} M bis 10^{-4} M) wiederholt. Man berechnet den Prozentsatz der Hemmung unter dem Einfluß der geprüften Produkte und bestimmt graphisch für jeden Versuch die Konzentration, die theoretisch eine 50 %ige Hemmung ergibt. Diese Werte werden als $-\log CI_{50}$ (M) ausgedrückt.

Die Verbindungen 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 21, 23, 26, 27, 33 und 34 wurden geprüft und haben sich als wirksam erwiesen.

Die peripher vasodilatatorische Wirkung der erfindungsge-
mäßigen Produkte wurde in Höhe der Femoral-Arterie beim
anästhetisierten Hund gemessen. Zu diesem Zweck wurde
durch die Femoral-Arterie, deren Parallelarterie abge-
bunden worden waren, aus der Aorta abgezogenes Blut mit
konstanter Fördermenge hindurchgeleitet. Der in der Höhe
der Femoral-Arterie gemessene Perfusionsdruck variiert
demnach als Funktion des Widerstandes des durchströmten
Gebietes. Die geprüften Produkte und die entsprechenden
Lösungsmittel wurden mit einer Dosis von 30 µg/kg un-
mittelbar in den Kreislauf injiziert. Wenn der Fluß des
Blutes konstant gehalten wird, äussert sich eine Gefäß-

./.

erweiterung in einer Verminderung des Perfusionsdruckes. Diese Verminderung wurde mit der Wirkung von Papaverin verglichen, das als Bezugsprodukt benutzt und jeweils für eine Gruppe von 4 Produkten einmal injiziert wurde. In interessierenden Fällen wurden die Produkte in anderen Dosierungen unter den gleichen Bedingungen geprüft.

Die vasodilatatorische Wirkung wurde wie folgt bewertet:

0	keine Wirkung (Reduktion von weniger als 10 mm Hg)
+	1/3 der Wirkung von Papaverin
++	2/3 der Wirkung von Papaverin
+++	gleiche Wirkung wie Papaverin
++++	stärkere Wirkung als Papaverin

Es wurden die Verbindungen 1, 2, 3, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 31, 33 und 34 geprüft und als wirksam befunden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben allgemein eine β -lytische Wirkung. Die Verbindung 5 war in dieser Hinsicht Gegenstand einer vertieften Untersuchung. Die Wirkung auf β_1 -Rezeptoren des Herzens wird gemessen durch die Hemmung der chronotropen Reaktion der Herzohren des Meerschweinchens auf Noradrenalin und die inotrope Reaktion der elektrisch stimulierten linken Herzohren des Meerschweinchens auf Isoproterenol. Die Kardioselektivität wird durch Messen der Gegenwirkung in Höhe der β_2 -Rezeptoren der

./.

Trachea des Meerschweinchens ermittelt. Zu diesem Zweck wird eine tracheale Kette durch eine maximale Histamin-Konzentration kontrahiert und die Hemmung der Entspannung durch Isoproterenol gemessen. Die für die Kardioselektivität berechneten Werte werden erhalten, indem die Differenz zwischen den Werten pa_2 der chronotropen Reaktion und der Relaxation einerseits (erste Spalte) und der inotropen Reaktion und der Relaxation andererseits (zweite Spalte) gebildet wird. Für die verschiedenen Experimente wurde pa_2 nach der Methode von Van Rossum berechnet (Arch.int. Pharmacodyn., 143, 299 bis 330, 1963). Die Resultate für die Verbindung Nummer 5 der Tabelle I sind in der Tabelle II wiedergegeben.

TABELLE II: β -lytische Wirkung

Verbindung	pa_2		Kardioselektivität		
	Herzöhrchen chronotrope Wirkung	inotrope Wirkung	Relaxation der Trachea		
5	8,12	7,65	6,59	1,53	1,06
Propanolol	8,40	7,98	8,39	0,01	-0,41
Métoprolol	6,09	-	6,28	1,81	-
Aténolol	7,35	6,89	5,64	1,71	1,25

Die Differenz von pa_2 auf die Herzohren und die Trachea zeigen eine Kardioselektivität der erfindungsgemäßen Verbindung an, die derjenigen der Vergleichsprodukte, nämlich Metoprolol und Atenolol, gleich ist.

Übrigens haben sich die erfindungsgemäßen Produkte in vitro und ex vivo als starke Inhibitoren einer Agglination der Blutplättchen erwiesen. Die Konzentrationen, die eine

./.

50 %ige Inhibition (CI_{50}) bewirken, sind geringer als diejenigen oder denjenigen vergleichbar, die mit Aspirin und Indomethacin erhalten werden. Diese hemmende Wirkung wird beobachtet, wenn die Agglination durch Mittel ausgelöst wird wie Thromboxan, Collagen, ADP und Thrombin.

Die Agglination der Blutplättchen wurde nach der Turbulenz-Methode von G.V.R. Born und M.J. Cross gemessen (J.Physiol., 168, 178 bis 195, 1973). Ein zitronensaures, an menschlichen Blutplättchen reiches Plasma wurde 3 Minuten vor der Zugabe des auslösenden Wirkstoffes geimpft. Die Variationen der optischen Durchlässigkeit werden für eine Zeit von 10 Minuten in einem Agregometer "Chronolog" registriert. Der Test wird doppelt durchgeführt, in Gegenwart des Produktes oder des entsprechenden Lösungsmittels. Die Resultate werden als Prozentsatz der Hemmung der Maximalamplitude der Agglination in Bezug auf Vergleichssubstanzen notiert. Die Konzentration des Produktes, ausgedrückt in Mikromol (μM oder $10^{-6} M$), welche eine Hemmung der Agglination der Blutplättchen um 50 % unter den Versuchsbedingungen bewirkt (CI_{50}), wird anhand der Resultate berechnet, die mit sechs verschiedenen Konzentrationen erhalten werden.

Die Tabelle III gibt die Resultate (Konzentration $5 \times 10^{-5} M$ und CI_{50}) an, welche für verschiedene Produkte bezüglich der Hemmung der Agglination der Blutplättchen erzielt wurden, welche durch Thromboxan induziert wird. Die Mehrzahl der geprüften Produkte, nämlich die Verbindungen 1, 2, 4, 6 und 7 der Tabelle I, haben eine bessere Hemmwirkung als Aspirin und Indomethacin. Ein Produkt, die

./.

Verbindung 1, war Gegenstand vertiefender Untersuchungen. Die Tabelle IV gibt die Werte von CI_{50} für dieses Produkt bezüglich der Agglination an, die von ADP, Kollagen, und Thrombin erzielt werden im Vergleich zu den mit Aspirin erzielten Werten (ASA).

In den nachfolgenden Tabellen stimmen die Zahlen in der ersten Spalte mit den Nummern der Verbindungen in der Tabelle I überein.

./.

TABELLE III

Wirkung in vitro auf die durch Thrombofax verursachte
Agglination der Blutplättchen

Ver- bindung	% Hemmung Agglination der Blut- plättchen ($5 \cdot 10^{-5} M$) $M \pm E.S.$	C.I.50 ($10^{-6} M$) $M \pm E.S.$
1	100 \pm 0 : : : :	8 \pm 1
2	100 \pm 0 : : : :	8 \pm 4
3	98 \pm 2 : : : :	32 \pm 4
4	100 \pm 0 : : : :	8,5 \pm 2
5	2 \pm 4 N.S.	134 \pm 5
6	100 \pm 0 : : : :	8,5 \pm 2
7	100 \pm 0 : : : :	6,7 \pm 4
8	100 \pm 0 : : : :	17 \pm 3
9	2 \pm 5 N.S.	-
10	-	-
11	93 \pm 4 : : : :	9 \pm 2
12	12 \pm 7 N.S.	-
13	-	-
14	94 \pm 3 : : : :	17 \pm 4
15	3 \pm 3 N.S.	-
16	92 \pm 2 : : : :	32
17	98 \pm 2 : : : :	56
25	6 \pm 5 N.S.	
26	6 \pm 2 N.S.	
27	97 \pm 3 : : : :	10
28	0 \pm 8 N.S.	
29	0 \pm 4 N.S.	
30	88 \pm 4 N.S.	21
31	5 \pm 10 N.S.	
32	-	

TABELLE III (Forts.)

Ver- bindung	% Hemmung Agglination der Blut- plättchen ($5 \cdot 10^{-5} M$) \pm E.S.	C.I.50 ($10^{-6} M$) $M \pm$ E.S.
33	1 \pm 8 N.S.	
34	2 \pm 8 N.S.	
35	0 \pm 5 N.S.	
36	100 \pm 0 ***	13
37	unlöslich	
38	4 \pm 3 N.S.	
39	100 \pm 0 ***	14
40	100 \pm 0 ***	8
Aspirin	100 \pm 0 ***	18 \pm 7
Indomethacin	100 \pm 0 ***	15 \pm 5

*** = signifikativ verschieden von den Kontrollen
p > 0,001 (Test t)

N.S. = nicht signifikativ verschieden von den Kontrollen
p > 0,05 (Test t)

Anzahl der durchgeführten Teste = 3.

./.

TABELLE IV

CI₅₀ der Verbindung 1 und von ASA für die Hemmung der durch verschiedene Mittel ausgelösten Agglination von Blutplättchen

Auslösende Mittel und verwendete Konzentration		mittlere CI ₅₀ (µM) ± S.E.M. (Standardabweichung vom Mittelwert)	
		Verbindung	ASA
ADP	1 µM	28 ± 4	120 ± 2
	10 µM	73 ± 3	pas d'effet à 100 µM
Collagen	0,4-1 µg/ml	9 ± 2	24 ± 4
Thrombin	0,125 U/ml	7 ± 4	/

Aus diesen Resultaten kann geschlossen werden, daß die Verbindung 1 die Agglination der Blutplättchen gleich stark hemmt, wenn Thromboxan, Kollagen und Thrombin als auslösende Mittel benutzt werden. Die beobachteten Wirkungen sind stärker als diejenigen von Aspirin. Weiterhin bewirken insbesondere die Verbindungen 1 und 7 bei 100 µM die Hemmung von zwei Wellen der durch ADP induzierten Agglination, einer Erscheinung, die bisher nur für Prostacyclin (PGI₂) und Adenosin beobachtet worden ist (Moncada et al., J.Physiol., 2P, 273, 1977). Die bekannten Agglinations-Gegenmittel hemmen tatsächlich nur die zweite Welle der Agglination, die von ADP induziert wird (release reaction). Weiterhin besitzen die Verbindungen 1, 2 und 4 die außergewöhnliche Eigenschaft, eine Blockierung und Umkehrung der von ADP induzierten Agglination zu be-

./.

wirken. Auf diese Weise bewirken diese Produkte bei einer Dosis von $2 \cdot 10^{-4}$ eine Umkehrbarkeit von respektive 70 %, 70 % und 60 %.

Diese Wirkung ist in der Literatur nur für Prostacyclin (PGI_2) beschrieben (Moncada et al., Prostaglandins, 12, 715, 1976).

Es wurde die Wirkung dieser Produkte auf die Erzeugung des Malonyldialdehyd (MDA) der Blutplättchen ermittelt, ein stabiles Metabolit der Arachidonsäure, um eventuell eine Wirkung auf die Cyclooxygenase der Blutplättchen nachzuweisen. Die Methode bestand darin, das zu untersuchende Produkt 3 Minuten bei 37°C auf das an menschlichen Blutplättchen reiche Plasma einwirken zu lassen. und dann die Produktion des MDA durch die Zugabe von N-Ethylmaleimid 1mM in saurem Milieu die Produktion des MDA zu stimulieren.

./.

Das MDA wird nach Umsetzung mit Thiobarbitursäure colorimetrisch nach der automatisierten Technik gemessen, die von Roncucci et al angegeben worden ist (Throm. Res., 14, 3, 1979). Die Resultate bei $5 \cdot 10^{-5}$ M sind in der Tabelle V angegeben.

Bei den Konzentrationen, wo die Agglination der Blutplättchen vollständig verhindert wird (Tabelle III), wird die Produktion des MDA der Blutplättchen durch die verschiedenen, geprüften Produkte praktisch nicht beeinflusst. Diese Resultate zeigen, daß die Hemmung der Agglination der Blutplättchen nicht auf eine Inhibition der Cyclooxygenase zurückzuführen ist. Diese Tatsache wird für die vasculäre Cyclooxygenase bestätigt. Tatsächlich hemmen weder die Verbindung 1 noch die Verbindung 7 bei Ratten die Produktion des vasculären Prostacyclin. Der Versuch wurde ausgeführt, indem die Produkte intravenös in einer Dosis von 5 und 10 mg/kg verabreicht wurden. Es wurden die Ratten 10 Minuten nach der intravenösen Verabreichung getötet und deren aorta abdominalis und vena cava inferior entfernt. Die Produktion des Prostacyclin wurde unter Verwendung der Agglination der Blutplättchen als Bioversuch bestimmt (Bunting S. et al, Prostaglandins, 12 (6), 713, 1976).

Die aggligationshemmende Wirkung dieser Produkte wurde in vivo bei Affen nach oraler Verabreichung bestätigt. Die geprüften Produkte wurden durch eine Magensonde in Form eines 1%igen Traganthschleimes verabreicht. Das Blut wurde über einer Lösung von 3,8%igem Trinatriumzitat vor sowie 2, 4, 6 und 24 Stunden nach der Verabreichung entnommen. Die verwendete orale Einheitsdosis betrug 1,25 bis 5 mg/kg für die Verbindung 1 und 2 mg/kg für die Verbindungen 5 und 7. Der Versuch wurde mit zwei Rhesusaffen pro Produkt sowie zwei Affen mit entsprechendem Placebus durchgeführt.

Die Agglination der Blutplättchen wurde durch Collagen in individuellen Dosen von 1 bis 4 $\mu\text{g/ml}$ induziert und durch Messung der Maximalamplitude in bezug auf die vor der Behandlung erzielten Werte quantitativ bestimmt.

Tabelle V

Inhibition des Malonyldialdehyd der Blutplättchen in %	
Verbindung	Hemmung der Erzeugung von MDA in %
	($5 \cdot 10^{-5}$ M)
1	5 \pm 5 N.S.
2	18 \pm 5 N.S.
3	16 \pm 5 N.S.
4	22 \pm 6 N.S.
5	0 \pm 4
6	28 \pm 5 N.S.
7	34 \pm 6 N.S.
8	0 \pm 4 N.S.
9	0 \pm 2 N.S.
Aspirin	100 \pm 0 ***

*** signifikativ verschieden von den Kontrollen $p < 0,001$

(Test t)

N.S. nicht signifikativ verschieden von den Kontrollen

$p > 0,05$ (Test t)

Anzahl der ausgeführten Versuche = 3

./.

030047/0733

Die Tabelle VI zeigt, daß die Verbindung 1 schon in sehr schwacher Dosierung wie 1,25 mg/kg eine feststellbare Hemmung 4 oder 6 Stunden nach der Verabreichung bewirkt. Bei stärkeren Dosen (2, 2,5 und 5 mg/kg) besteht die Wirkung noch 24 Stunden nach der Behandlung. Nach 48 Stunden ist keine Wirkung mehr feststellbar. Versuche, die mit den Verbindungen 5 und 7, verabreicht in einer einzigen oralen Gabe von 2 mg/kg, durchgeführt wurden, haben gezeigt, daß auch für diese beiden Produkte eine meßbare Hemmung der Agglination der Blutplättchen 4 Stunden nach der Verabreichung existiert.

Es ist bemerkenswert, daß Aspirin keinerlei Wirkung bei einer geringeren Dosis als 5 mg/kg bei oraler Verabreichung zeigt.

./.

030047/0733

70
- 60 -

3016827

TABELLE VI

Wirkung "ex-vivo" der Verbindung 1 auf die Agglination der Blutplättchen, die nach oraler Verabreichung bei Rhesusaffen durch Collagen verursacht wird.

Dosis mg/kg p.o.	Affe n°	Maximalamplitude der Agglination % Hemmung				
		+ 2 h	+ 4 h	+ 6 h	+ 24 h	+ 48 h
1,25	10	4	6	92	0	-
	35	3	100	-	16	-
2	21	-	100	-	92	-
	10	-	100	-	74	-
2,5	2	0	100	90	93	-
	10	10	10	100	79	-
5	35	100	100	100	100	0
Placebo	21	5	17	0	8	-
	31	-	12	-	3	-
	2	-	3	-	0	-

030047/0733

./.

Die Verabreichung der neuen Verbindungen nach der Erfindung kann oral in Tagesdosen von 10 mg bis 2 g und auf parenteralem Wege in Tagesdosen von 0,1 mg bis 100 mg erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Produkte können in verschiedenen galenischen Formen verwendet werden. Die folgenden Beispiele sind nicht beschränkend und betreffen galenische Rezepturen, die als aktiven Bestandteil, der im folgenden durch den Buchstaben A bezeichnet wird, eine der folgenden Substanzen enthalten:

- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-t-butylamino-2-propanol
- 1-(4-[2-(2-Phenyläthylamino)äthyl]phenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-propylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-n-octylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(4-phenylbutyl)amino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octanoylaminoäthyl)phenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octanoylaminopropyl(phenoxy))-3-isopropylamino-2-propanol
- 1-(4-[2-(2-nonylamino)äthyl]phenoxy)-3-t-butylamino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(2-isobutyramidoäthyl)amino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(2-phenylacetamidoäthyl)amino-2-propanol
- 1-[4-(2-n-Octylaminoäthyl)phenoxy]-3-(2-cyclopentylamidoäthyl)amino-2-propanol

./.

Tabletten

A	200 mg
Polyvinylpyrrolidon	32 mg
Mikrokristallin Cellulose	100 mg
Reisstärke	48 mg
Aerosil	4 mg
Magnesiumstearat	16 mg
A	10 mg
Mikrokristallin Cellulose	100 mg
Mannitol	160 mg
Aerosil	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg

Geleekapseln

A	100 mg
Gelatine	18 mg
Amidonstärke	100 mg
Lactose	50 mg
Hydrogeniertes Ricinusöl	12 mg
A	25 mg
Stärke	200 mg
Lösliche Stärke	25 mg
Polyäthylenglycol 6000	15 mg

./.

030047/0733

BAD ORIGINAL

Emulsion

A	100 mg
Olivenöl	30 mg
Tween 80	10 mg
Sorbitol	200 mg
Konservierungsmittel	20 mg
Entmineralisiertes Wasser	ad 1 ml

A	80 mg
Mygliol	320 mg
Span 60	20 mg
Saccharose	400 mg
Konservierungsmittel	20 mg
Geschmacksstoff	20 mg
Entmineralisiertes Wasser	ad 1 ml

Injektionslösung

A	10 mg
Öl für die Injektion	ad 1 ml

A	1 mg
Äthylalkohol	30 mg
Propylenglycol	100 mg
Wasser für die Injektion	ad 1 ml

./.

74
- 64 -

3016827

Zäpfchen

A	300 mg
Ascorbinsäure	30 mg
Polyäthylenglycol	3000 mg

A	100 mg
Butylhydroxyanisol	20 mg
Halbsynthetische Glyceride	2080 mg

030047/0733

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.